

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Маркова Михаила Александровича «Новая модель вторичной легочной гипертензии, ассоциированная с односторонней хронической ишемией зоны каротидных телец», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – «физиология человека и животных».

Актуальность работы Диссертационная работа Маркова М.А. посвящена актуальной проблеме решение которой имеет не только теоретическое и практическое значение – исследованию ряда механизмов вторичной легочной гипертензии на новой модели гипертензии, связанной с односторонней хронической ишемией каротидных телец.

По данным ВОЗ легочная гипертензия является одним из наиболее тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы, которое без адекватного лечения быстро прогрессирует и часто приводит пациентов к инвалидности, а затем и к смерти. Следует отметить, что это заболевание трудно поддается терапии. Для исследования механизмов развития легочной гипертензии и для поиска новых подходов к лечению используются несколько моделей этого заболевания на животных, которые соответствуют разным видам легочной гипертензии. Вторичная легочная гипертензия встречается значительно чаще первичных форм, поэтому разработка моделей вторичных легочных гипертензий особенно актуальна. В работе Маркова М.А. исследуется один из мало изученных механизмов развития вторичной легочной гипертензии – опосредованный симпатической нервной системой путь, связанный с односторонней ишемией каротидных телец. Этот путь может быть важен для клиники, поскольку односторонняя ишемия каротидных телец очень часто встречается у пациентов с атеросклерозом. Одним из новых подходов к лечению легочной гипертензии является десимпатизация легочных артерий. В механизмах, исследованных Марковым М.А., ключевым звеном является как раз активация симпатической нервной системы. Таким образом, исследуемая модель имеет отношение к обоснованию применения десимпатизации у пациентов с легочной гипертензией.

Научная новизна. Существует множество моделей легочной гипертензии, в числе которых гипоксическая модель (используется как аналог вторичной легочной гипертензии по отношению к заболеваниям легких и легочной гипертензии у горцев), монокроталиновая модель (акцентирует внимание на воспалительных процессах в легких, сопровождающих развитие многих форм легочной гипертензии), аорто-кавальный шунт как аналог гиперкинетической составляющей легочной гипертензии при врожденных пороках сердца, модель тромбоэмболии легочной артерии. Тем не менее, увеличение давления в легочных сосудах при односторонней стимуляции каротидного тельца исследовано только в остром эксперименте. Таким образом, в работе Маркова М.А. разработана новая, не известная до этого модель хронического состояния легочной гипертензии. В диссертационной работе Маркова М.А. впервые продемонстрировано влияние хронической односторонней ишемии каротидных телец на функциональное состояние внутрилегочных артерий, а именно изменение механизмов NO-зависимой вазодилатации в сторону зависимых от растворимой гуанилатциклазы, что является еще одним доказательством необходимости применения у пациентов со вторичной легочной гипертензией препаратов, блокирующих фосфодиэстеразу V типа или активаторов растворимой гуанилатциклазы.

Научно-практическая значимость. Работа М.А. Маркова имеет существенное теоретическое значение для понимания механизмов развития одного из видов вторичной легочной гипертензии, что связано с возможностью использовать полученную им модель с хронической ишемией зоны каротидных телец для уточнения отдельных аспектов развития этого вида гипертензии. Таким образом, результаты данной работы являются значимыми для фундаментальной науки и дальнейшего изучения особенностей механизмов функционирования легочных артерий.

Кроме того, результаты данной диссертационной работы свидетельствуют, что наличие атеросклеротической бляшки в области общей сонной артерии можно считать прогностическим фактором развития легочной гипертензии, что может помочь корректировать проводимое лечение.

Степень обоснованности и достоверности выводов и основных положений диссертации. Диссертационная работа Маркова М.А. представляет собой хорошо спланированное исследование, проведенное с использованием широкого спектра методов (физиологических, гистологических и молекулярно-биологических), что позволило автору дать достаточно объективную характеристику многих морфологических и функциональных свойств легочных артерий. Автор работы убедительно объясняет выбор используемых им моделей, включение в исследование контрольной группы и группы отрицательного контроля (крыс с удаленными каротидными тельцами). Марковым М.А. проведен детальный анализ полученных данных с применением адекватных методов статистического анализа, который позволяет утверждать, что выводы и основные положения диссертации экспериментально обоснованы и не вызывают сомнений.

Общая характеристика работы. Диссертационная работа Маркова М.А. изложена на 127 страницах и включает в себя 31 рисунок и 4 таблицы. В работе представлены все необходимые разделы: введение, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение, выводы, список сокращений, список использованной литературы из 7 источников на русском языке и 127 – на иностранном (всего 134 источников) и приложения.

Во введении автор обосновывает актуальность исследуемой проблемы, описывает степень ее разработанности, формирует цель и задачи исследования, описывает научную новизну результатов, теоретическую и практическую значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, данные об апробации материалов исследования и имеющихся публикациях.

В обзоре литературы основной акцент автор делает на описании влияния симпатической нервной системы на состояние легочных артерий, подробно описаны медиаторы и рецепторы эффекторной части симпатического отдела ВНС. Кроме того, описывается классификация легочной гипертензии, а также раскрываются основные известные на данный момент механизмы ее развития. На основании обобщения литературных данных автор аргументирует проведение собственных исследований.

В главе «Материалы и методы» подробно описаны методы, использованные в работе, в частности методы физиологического исследования легочных артерий у крыс, приведены подробные протоколы гистологического исследования, хорошо описана методика полимеразной цепной реакции, приведены все необходимые критерии включения/исключения пациентов в ретроспективное исследование.

В главе «Результаты исследования» автором детально описываются результаты экспериментов, показывающие формирование легочной гипертензии у крыс с хронической ишемией зоны каротидных телец. Приводятся результаты гистологического исследования легочных артерий у разных групп крыс, а также результаты физиологических экспериментов на изолированных внутрилегочных артериях второго порядка. Дана подробная молекулярно-биологическая оценка экспрессии АТФ-зависимых калиевых каналов легочных артерий. Кроме того, показаны изменения в работе симпатической нервной системы на системном уровне в экспериментах по оценке чувствительности хронотропного кардиобарорефлекса *in vivo* на бодрствующих крысах. По результатам ретроспективного исследования историй болезни пациентов показано, что признаки легочной гипертензии чаще встречаются у пациентов с гемодинамически значимой атеросклеротической бляшкой в области общей сонной артерии. Статистическая обработка данных не вызывает сомнений.

В главе «Обсуждение результатов» автор проводит сравнение разных моделей легочной гипертензии, обосновывает предположение, что возможным триггером изменений в легочных артериях может служить ишемия каротидных телец. Полученные

автором данные рассмотрены в контексте современной научной базы экспериментальных исследований легочной гипертензии. Описаны и перспективы дальнейших исследований в данном направлении. Краткое заключение Маркова М.А. отражает основные полученные в диссертационной работе результаты.

Выводы полностью соответствуют полученным в исследовании результатам. По материалам диссертации опубликованы 12 печатных работ: 3 статьи в периодических изданиях, индексируемых аналитическими базами Scopus, Web of Science, RSBI и 9 тезисов в сборниках докладов международных и всероссийских научных конференций. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Критические замечания и вопросы по диссертации

Как и любая исследовательская работа, диссертация Маркова М.А., имеет некоторые недостатки. Во-первых, в литературный обзор можно было бы добавить еще больше современных данных о механизмах влияния симпатической нервной системы на артерии легких. Во-вторых, в результатах исследований на графиках дозозависимого расслабления на донор оксида азота автором представлены исключительно медианы без квартилей, при этом квартили вынесены в приложение, что делает менее удобным анализ полученных данных. Кроме того, при ознакомлении с работой возникло несколько вопросов:

Обоснована ли экстраполяция данных, полученных в экспериментах на лабораторных животных на те данные, которые были получены в результате ретроспективного анализа историй болезни?

Почему оценивали экспрессию калиевых АТФ-чувствительных каналов, в то время как в экспериментах на изолированных сосудах применяли неселективный ингибитор калиевых каналов тетраэтиламмоний, в низких концентрациях влияющий в основном на кальций-зависимые калиевые каналы?

Безусловно, эти замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.5 – «физиология человека и животных» по биологическим наукам, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Марков Михаил Александрович вполне заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

Доктор биологических наук, профессор
зав. кафедрой нормальной физиологии
медицинского института Российского
университета дружбы народов

25.10.2022

В.И. Торшин

Подпись В.И. Торшина заверяю

Ученый секретарь Ученого совета МИ РУДН

Максимова Т. В.

Контактные данные:
ФИО: Торшин Владимир Иванович

Должность, звание: заведующий кафедрой нормальной физиологии Медицинского института РУДН, д.м.н., профессор

Место работы и адрес работы: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.

Телефон рабочий:

Адрес эл почты рабочей:

Специальность, по которой защищена диссертация оппонентом: 14.00.17 – физиология и 14.00.16 – патологическая физиология