

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
Санкт-Петербургского
государственного университета

С.П. Туник

« 25 » апреля 2016 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Егоровой Александры Алексеевны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненной на тему: «Действие гистамина и серотонина на моторику лимфатических сосудов в норме и при экспериментальном перитоните» по специальности 03.03.01– физиология

Актуальность исследования

В общей сумме физиологических знаний о моторной деятельности лимфатического русла в норме и в условиях патологии чрезвычайно важны конкретные представления о нерешенных вопросах. К ним как раз относятся проблемы, которые соискатель А.А. Егорова решала в своей работе: исследование активации молекулярного механизма сопряжения и возбуждения гладких миоцитов стенки крупных лимфатических сосудов, а также состояние двигательного обеспечения лимфатического дренажа при перитоните.

Кандидатская диссертация А.А. Егоровой «Действие гистамина и серотонина на моторику лимфатических сосудов в норме и при экспериментальном перитоните» во многом устраняет существенный теоретический пробел в этих проблемах и намечает конкретные пути решения прикладных вопросов. Актуальность темы диссертации подчеркивается и особым интересом абдоминальных хирургов и акушеров, для которых новые теоретические знания определяют вектор выработки адекватной тактики ведения больных, перенесших оперативные вмешательства по поводу перитонита различного генеза. И еще один важный момент по поводу актуальности: за многие десятилетия применения антибиотиков для лечения перитонита, у клиницистов до сих пор отсутствует четкое понимание о количественных и качественных перестройках дренажных систем в результате длительного применения антибиотикотерапии. Экспериментальное изучение сократительной активности лимфангионов в решении вышеуказанной проблемы проводилось исключительно на интактных животных.

Исходя из вышеизложенного, диссертационная работа А.А. Егоровой

представляется мне очевидно актуальной, поскольку проведенные эксперименты полностью соответствуют современному вектору исследований движения лимфы в организме человека и животных в условиях нормы и патологии.

Обоснованность основных научных положений, выводов и практических рекомендаций

Автором выполнен большой объем экспериментальных исследований, достаточный для получения достоверных результатов. Протокол исследований однороден, что обеспечивает сопоставимость, полученных результатов. Содержащиеся в диссертационной работе основные научные положения, выводы и практические рекомендации базируются на обширном экспериментальном материале, который основательно и доказательно проанализирован. Автореферат диссертации по содержанию полностью соответствует диссертации. Основные положения работы А.А. Егоровой достаточно полно отражены в 4 печатных работах в рецензируемых отечественных и зарубежных журналах, они неоднократно обсуждались на представительных международных и всероссийских конференциях и симпозиумах.

Обоснованность и достоверность результатов исследований

В работе представлен существенный объем экспериментальных данных: исследовано 117 интактных лимфангионов и 70 объектов при перитоните. Статистическая достоверность экспериментального материала диссертации основана на 327 измерениях параметров нормальной и патологической сократительной активности лимфатических сосудов.

При выполнении работы А.А. Егоровой использованы современные методы перфузии сосудов, метод деэндотелизации, методика моделирования перитонита, которые подробно описаны ею в разделе «Материалы и методы». Полученные экспериментальные данные подвергнуты тщательной статистической обработке с помощью параметрической и непараметрической статистик с использованием корреляционного анализа. Все использованные методические подходы адекватны поставленным задачам исследования.

Полученные результаты, их обстоятельное описание, таблицы и рисунки, а также достаточный теоретический анализ позволяют мне квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

Научная новизна

заключается в реализации целостной концепции методического аппарата исследования функционального состояния крупных лимфатических сосудов в

нормальных условиях деятельности и в модельном экспериментальном перитоните. Она реализована в виде следующих результатов:

1. Диссертант доказала неоднозначное действие гистамина на гладкие миоциты лимфатических сосудов: через H_1 -рецепторы гистамин стимулирует моторику лимфангионов, а через H_2 -рецепторы на эндотелиоцитах ингибирует фазную активность.

2. А.А. Егоровой впервые получены сопоставимые показатели, свидетельствующие о том, что повышение гистамином концентрации цитозольного Ca^{2+} осуществляется посредством поступления иона в гиалоплазму по потенциалзависимым каналам L-типа и из внутриклеточных IP_3 -чувствительных депо. Активация сократительного аппарата миоцитов серотонином происходит в результате увеличения концентрации цитозольного Ca^{2+} путем поступления последнего из интерстициального пространства по потенциалзависимым каналам L-типа и из внутриклеточных IP_3 -зависимых и рианодиновых депо.

3. Новым шагом в исследовании рецепторных свойств стенки лимфатического сосуда являются и данные, полученные А.А. Егоровой о том, что специфические $5-HT_2$ -рецепторы и α_2 -адренорецепторы, опосредующие действие серотонина в лимфатических сосудах, локализуются преимущественно на эндотелиоцитах.

4. В экспериментах на деэндотелизированных сосудах, а также с использованием блокатора синтеза NO, простагландинов и донора оксида азота диссертантом показано, что эффекты гистамина и 5-HT являются NO-зависимыми процессами, поскольку регулируют сократительную активность лимфатических сосудов путем изменения синтеза NO и простагландинов.

5. Значимыми и принципиально новыми являются полученные А.А. Егоровой данные об изменении реактивности лимфатических сосудов к гистамину и серотонину при перитоните.

6. А.А. Егорова впервые убедительно доказала, что применяемые в практической медицине антибактериальные препараты приводят к изменению характера ответных сократительных реакций лимфатических сосудов на действие гистамина и серотонина при перитоните.

Значимость для науки и практики

Результаты, полученные А.А. Егоровой, могут служить существенным методическим пособием в исследованиях, связанных с изучением изолированных органов, которые проводятся в учреждениях биологического и медицинского профиля, например, в ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,

ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, ФГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. И.П. Павлова", ФГБУ "СЗФМИЦ" им. В. А. Алмазова и других учреждениях.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа А.А. Егоровой изложена на 160 страницах компьютерного текста. Диссертация тщательно оформлена. Она построена по классическому алгоритму и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, трех глав результатов исследования, заключения, выводов, списка литературы, включающего 88 источников на русском и 213 на иностранных языках. Работа содержит 30 таблиц и 35 рисунков.

Во «Введении» А.А. Егорова справедливо подчеркивает, что к настоящему моменту накоплены научные знания об аппарате активации плазматической мембраны гладких миоцитов и эндотелиоцитов лимфатических сосудов, перестройке тонической и фазной составляющих сокращения при различных видах патологии. Однако до сих пор в этом учении отсутствуют четкие сведения об амплитудно-частотных сдвигах эффектов моторики при деэндоотелизации сосудистой стенки, в том числе при формировании перитонита. Вместе с тем, несмотря на обширную осведомленность физиологов и хирургов о значимой роли лимфатического дренажа при воспалительных процессах брюшины, в значительной мере отсутствуют сведения об изменениях сократительных ответов при применении серотонина и гистамина. В этой связи подчеркну, что рецензируемая диссертация во многом способствует развитию клинического осмысления многочисленных сигнальных регуляторных механизмов единой целостной системы дренажа у человека и животных в условиях патологии, например, при перитоните.

А.А. Егорова достаточно полно охарактеризовала суть проблемы и четко сформулировала цель и задачи своего исследования. Раздел «Обзор литературы» приводит современные знания о строении лимфатической системы, и подробно останавливается на морфологии и функции лимфатического русла. В данном разделе наиболее глубоко рассмотрены все механизмы регуляции сократительной активности лимфатических сосудов, причем акцент сделан на гуморальные механизмы, особое внимание уделено гистамину и серотонину. А.А. Егоровой подробно обрисованы полученные другими исследователями эффекты антибактериальных препаратов в лимфангионах. При этом автор подчеркнула, что эффекты антибиотиков современного ряда на показатели моторики лимфангионов при перитоните исследованы недостаточно полно. В главе «Материал и методы исследования» дана общая характеристика работы и подробно

описаны использованные методы исследования и статистической обработки. Примененные автором методы служат добротными экспериментальными доказательными инструментами в деле построения теоретической базы диссертации.

В главах, посвященных изложению результатов собственных исследований, прежде всего, обращает на себя внимание полнота и богатство подходов для аргументации результатов, полученных в ходе многочисленных экспериментов. Прочтение заключения оставляет хорошее впечатление о добротности проведенных экспериментов и их осмыслении. Соглашаюсь с утверждением, что результаты диссертации приносят новые знания в фундаментальную науку и клиническую практику и являются недостающим звеном в расшифровке механизмов управления лимфатическим дренажом при перитоните.

Замечания и вопросы

Подробное ознакомление с диссертационной работой А. А. Егоровой не вызывает у меня принципиальных возражений.

В качестве критического замечания отмечу недостаточно полное изложение в обзоре литературы современных сведений о недавних работах об ультраструктуре и функции миниклапанов – эндотелиальных клеток начального отдела лимфатического русла.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Выскажите свое мнение о силах (системе насосов), разрешающих кажущийся парадокс движения лимфы в лимфатических сосудах против градиента давления.
2. Каков механизм и мишени реализации регуляторной роли серотонина на сократительный аппарат стенки гладких миоцитов у лимфангионов с сохранным эндотелием и в условиях деэндотелизации?
3. Известно, что при воспалительных процессах в брюшной полости дренажная нагрузка на лимфатическое русло резко увеличивается. Разъясните, могут ли использованные в вашем исследовании антибиотики отвечать задачам применения их в патогенетической лимфотропной терапии при указанных видах патологии.

Экспериментальные данные о различиях в реакциях интактных сосудов и при воспалительных заболеваниях брюшины на действие антибактериальных препаратов, а также влияние антибактериальных препаратов на эффекты гистамина и серотонина в сосудах при перитоните имеют определенную практическую ценность: они могут служить основой в разработке комплексных мероприятий для профилактики осложнений

антибактериальной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Диссертационная работа Егоровой А.А. «Действие гистамина и серотонина на моторику лимфатических сосудов в норме и при экспериментальном перитоните», выполненная под руководством д.б.н, проф. Марьяновича А.Т., является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новый подход к решению актуальных теоретических и практических задач – выявлению молекулярных механизмов действия биогенных аминов в лимфатических сосудах в условиях нормы и патологии.

По актуальности темы, объему и новизне экспериментального материала, обоснованности заключения и выводов, их теоретической и практической значимости диссертация А.А. Егоровой «Действие гистамина и серотонина на моторику лимфатических сосудов в норме и при экспериментальном перитоните» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 Постановления правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней»), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Отзыв подготовлен доктором медицинских наук, профессором кафедры физиологии Ерофеевым Н.П., обсужден и одобрен на заседании кафедры физиологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета 18.04.2016 (Протокол № 5 от 20.04.2016 г.).

Заведующий кафедрой физиологии
ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный университет»



Веселкин Н.П.

Личную подпись профессора Н.П. Веселкина подтверждаю.
Начальник управления кадров.

Морозова С.В.

Почтовый адрес организации: 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9.

Телефон: (812) 328-97-01

Адрес электронной почты: spbu@spbu.ru