

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Литвиненко Елены Сергеевны
«Экспериментальные и модельные исследования вклада эндотелий-опосредованного
механизма авторегуляции сосудистого тонуса
в динамику малых микроциркуляторных сетей»,
представленной на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук
(специальность: 03.01.02 – биофизика)

Эндотелиальная дисфункция является одним из ведущих патогенетических звеньев различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. В процессе прогрессирования гипертонической болезни, системного атеросклероза, ишемической болезни сердца, сахарного диабета нарушения микроциркуляции на уровне прекапиллярного, капиллярного, посткапиллярного отделов сосудистого русла нередко приводят к развитию тяжелых осложнений, влекущих за собой стойкую утрату трудоспособности человека и существенно сокращающих продолжительность его жизни. Не менее востребованным является изучение различных форм нарушений функций лимфатических сосудов, поскольку дисфункция лимфангиона лежит в основе ряда патологических изменений периферических тканей, формировании отеков и трофических расстройств.

Очевидно, что современный уровень развития науки немыслим без комплексных, экспериментальных исследований механизмов саморегуляции регионарного сосудистого тонуса. Не менее очевидно, что, наряду с традиционным, экспериментальным исследованием функциональной состоятельности регуляции кровообращения в резистивных сосудах как *insitu*, так и *invitro*, требуется разработка математических моделей микрогемодинамики, адекватно описывающих вклад собственно эндотелий-зависимых механизмов в сложную саморегуляцию микроциркуляторных сосудистых сетей.

Наконец, для экспериментальной биофизики и физиологии особенно востребована разработка строго дозированных стимулирующих воздействий на клетки эндотелия и гладкой мускулатуры, для последующего изучения эффекторных реакций сосудистой сети на данные воздействия.

Несомненно, что лазерное излучение может отвечать требованиям биофизического и, пожалуй, физиологического эксперимента, направленного на изучение механизмов регуляции вазодилатации и вазоконстрикции. Таким образом, актуальность тематики диссертации Елены Сергеевны весьма высока и обусловлена вышеизложенными соображениями.

Соискатель ученой степени обоснованно избрал объектом своего внимания особенности сосудодвигательных реакций хориоаллантоисной оболочки куриного эмбриона, как биологической модели микроциркуляторной сети, а также лимфатические сосуды брыжейки крысы. Объем выполненных автором наблюдений достаточен для получения достоверных результатов.

На основании экспериментальных данных Еленой Сергеевной предпринята успешная попытка создания двухступенчатого алгоритма математических моделей микроциркуляции, включающих в себя описание вазомоторных реакций как отдельного сосуда обмена («сегмента»), так и описание реактивности фрагментов малых микроциркуляторных сетей.

Диссертация Литвиненко Е.С., содержащая «Введение», три главы собственных исследований, последовательно включающих в себя описание объекта и методики исследований, анализ закономерностей вазомоторных реакций хориоаллантаической оболочки куриного эмбриона и лимфатической сети брыжейки крысы, опосредованных излучением микролазера, описание математических моделей микроциркуляторного русла, является логично и последовательно выполненным научным трудом.

Основные тезисы-пункты «Заключения» соответствуют поставленной цели и задачам работы и убедительно корреспондируют с положениями, выносимыми автором на защиту.

Научная новизна, теоретическая значимость работы обусловлена тем, что автором обнаружен феномен разнонаправленности вазомоторных реакций (дилатации или констрикции) микрососудов хориоаллантаической оболочки куриного эмбриона в зависимости от длины волны излучения – активатора реактивности эндотелия капилляров.

Не менее значимо создание математических моделей малых сосудистых сетей и, сообразно с этим, предпосылок последующего математического моделирования саморегуляции органного кровотока в норме и патологии.

С практической точки зрения, на наш взгляд, особенно ценны результаты, касающиеся разработки новых приемов бесконтактной стимуляции капилляров: активации местных и распространяющихся эндотелий-зависимых вазомоторных реакций лазерным излучением той или иной длины волны. Указанный способ стимуляции микроциркуляторной сосудистой сети, несомненно, интересен для специалистов, занимающихся вопросами экспериментальной физиологии кровообращения, а, в перспективе, и для врачей-клиницистов.

Таким образом, результаты диссертационного исследования Литвиненко Елены Сергеевны могут найти широкое применение в биофизике, нормальной и патологической физиологии, а также клинической медицине.

В порядке обсуждения результатов работы следует поставить и некоторые дискуссионные вопросы, относящиеся как к сути затронутых автором проблем, так и к терминологическому аппарату диссертации.

1. Из текста автореферата не ясно, почему автором для активации одиночных микрососудов и малых микроциркуляторных сетей хориоаллантаической оболочки куриного эмбриона использованы лазеры с длиной волны 405 нм и 532 нм. Между тем, взаимосвязь между воздействием излучения той или иной длины волны на клетки эндотелия сосудов обмена и направленностью ответной реакции микрососуда (дилатации или констрикции), при условии равенства интенсивностей обоих световых потоков является важнейшим из экспериментальных результатов работы Елены Сергеевны. (Заметим, что о равенстве/неравенстве интенсивности световых потоков различной частоты в автореферате сведений также нет!)

Гипотетически можно утверждать, что электромагнитное излучение той или иной длины волны селективно активирует различные рецепторы, чувствительные к *эндотелину-1*, важнейшему олигопептиду, синтезируемому сосудистым эндотелием.

Не исключено, что излучение с длиной волны 405 нм приводит к активации преимущественно рецепторов класса эндотелин-А (*ЭТ-А*), стимулирующих исключительно вазоконстрикцию (вследствие накопления интрацеллюлярного кальция, необходимого для деполяризации мембран клеток гладкой мускулатуры, а также для электромеханического сопряжения).

В то же время, активация стенки сосуда излучением с длиной волны 532нм, возможно, влияет на рецепторы преимущественно класса эндотелин-В (ЭТ-В), инициирующих (через оксид азота, NO и простаглицлины) преимущественно вазодилатацию.

2. Из текста автореферата неясно какой именно «...локальный сосудодвигательный ответ на лазерное излучение во многих случаях сопровождается распространяющейся вазоконстрикцией... по/против направления кровотока...»? Что конкретно приводит к распространяющейся вазоконстрикции: вызванная лазером локальная вазодилатация или вызванная другим лазером локальная вазоконстрикция? Или и то и другое излучение, точно приложенное к стенке капилляра и стимулирующее локальные *разнонаправленные* изменения тонуса микрососудов, тем не менее вызывает распространяющуюся *однонаправленную* (!)сосудистую реакцию?!

3. Вызывает недоумение и то, что распространяющаяся вазоконстрикция охватывает, согласно данным диссертанта, участок сосуда как по направлению кровотока, так и против направления движения крови. Первое (констрикция по направлению кровотока) - физиологически нецелесообразно. Второе (констрикция против направления кровотока) оправданно в тех случаях, когда отток крови в посткапиллярный отдел затруднен и является частным проявлением хорошо известных уже несколько десятилетий миогенных эндотелий-зависимых вазомоторных реакций («венозно-артериальных эффектов»).

4. Весьма спорным является обоснование автором цели исследований эффектов лазерного излучения на лимфатические сосуды брыжейки крысы. Поскольку лимфа млекопитающих не содержит эритроцитов, Елена Сергеевна уверена, что данное исследование необходимо, чтобы исключить вазомоторные реакции, вызываемые оксидом азота, «продуцировать выработку» которого способны эритроциты (см. автореферат, стр. 12, последний абзац). Это обоснование эксперимента не совсем правильно.

Действительно, эндотелий-зависимый фактор релаксации (ЭЗФР) является свободным радикалом оксида азота, формируется из L-аргинина с помощью NO-синтетазы, содержащейся в артериальной стенке. Оксид азота постоянно синтезируется эндотелием в некоторых количествах, но под влиянием рецептор-зависимой стимуляции его выделение возрастает. Система ЭЗФР-L-аргинин-оксид азота обеспечивает вазодилатацию. Помимо эндотелия NO продуцируется макрофагами, тромбоцитами, некоторыми другими клетками. Таким образом, совершенно не обязательно мотивировать серию экспериментов на лимфангионе брыжейки крысы отсутствием в лимфе эритроцитов – продуцентов и активаторов ЭЗФР в лимфатических сосудах и без эритроцитов вполне достаточно.

При этом, сами результаты стимуляции лимфангиона излучением с длиной волны 405нм – распространяющаяся в обе стороны констрикция сосуда – бесспорно, заслуживают внимания.

Кстати, почему автором не предприняты эксперименты по стимуляции лимфатических сосудов брыжейки крысы излучением с другой длиной волны, например, 532нм? В автореферате сведений об этом нет.

5. Наконец, о терминологии диссертации. При изучении феноменов, связанных с реактивностью сосудов, активируемой эндотелием, используется понятие «эндотелий-зависимая», а не «эндотелий-опосредованная» реакция, поскольку клетки эндотелия, их рецепторный аппарат являются первичным, «стартовым», а не промежуточным,

опосредованным звеном в сложной системе механизмов ауторегуляции регионарного кровообращения.

Впрочем, специальная терминология – дело вкуса.

Сформулированные выше утверждения являются дискуссионными и не снижают достоинств работы автора и ценности полученных в работе результатов.

На основании представленных в автореферате диссертации фактических материалов, их теоретического обсуждения считаем, что исследование Литвиненко Елены Сергеевны на тему: «Экспериментальные и модельные исследования вклада эндотелий-опосредованного механизма ауторегуляции сосудистого тонуса в динамику малых микроциркуляторных сетей» является оригинальным, самостоятельным, актуальным научным трудом, решающим важные вопросы биофизики, физиологии и ряда смежных дисциплин.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (п. № 9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК РФ, утвержденном Постановлением Правительства РФ № 842 от 24. 09.2013 г.), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

Профессор кафедры биологии ФГАОУ ВО «Волгоградский государственный университет»

Доктор медицинских наук, доцент

(e-mail: igor.isupov.66@outlook.com; тел.: 8(8442)44-74-01)

Игорь Борисович Исупов

Доцент кафедры радиофизики ФГАОУ ВО «Волгоградский государственный университет»

Канд. физ.-мат. наук, доцент

(e-mail: zatrudina@yandex.ru; тел.: 8(8442)46-08-09)

Римма Шикруллоевна Затрудина

Волгоградский государственный университет
400062, г. Волгоград, пр-т Университетский, 100



Подпись Исупов И.Б.
Затрудина Р.Ш. заверяю
Ученый секретарь федерального
государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Волгоградский государственный
университет»
Лисовская Н.В.
« марта 2021 г.