

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию
Орловой Анастасии Олеговны «Роль и механизмы участия большого ядра
срединного шва в регуляции дыхания», Самара, 2017, представленную на
соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.03.01 – физиология

Диссертация Анастасии Олеговны Орловой посвящена проблеме изучения участия ядер головного мозга в центральных механизмах регуляции дыхания. Работа является органичной частью исследований функциональной организации дыхательного центра и центральных механизмов регуляции дыхания Самарской школы физиологов, основы которой заложил М.В.Сергиевский.

Актуальность исследования не вызывает сомнений, поскольку обусловлена теоретической и прикладной значимостью и недостаточной изученностью проблемы, а также нередкой в специальной литературе противоречивостью суждений о центральных механизмах ритмогенеза и регуляции паттерна дыхания.

В работе исследовано участие большого ядра срединного шва в механизмах регуляции объемных и временных параметров вентиляции легких и электрической активности дыхательной мускулатуры. Детальный анализ современной литературы свидетельствует о наличии афферентных и эфферентных связей серотонинергических и ГАМКергических нейронов большого ядра с различными структурами центральной нервной системы, что обуславливает разнообразие эмоциональных, поведенческих и вегетативных реакции на стимуляцию большого ядра.

Большое ядро имеет проекции к диафрагмальному ядру, к комплексу преБетцингера, подъязычному, дорсальному моторному ядру, ядру солитарного тракта и другим структурам дыхательного центра. Известно, что большое ядро модулирует вентиляторный ответ на хеморецепторную стимуляцию, участвует в реализации защитных респираторных рефлексов, а согласно некоторым исследованиям, участвуют в генерации и координации дыхания. Причем респираторные реакции на химическое или электрическое раздражение большого ядра могут проявляться как в активации, так и в угнетении дыхательной активности.

Однако, многие аспекты участия большого ядра в регуляции дыхания остаются недостаточно изученными. Так отсутствуют данные по изучению влияния параметров стимуляции ростральных и каудальных отделов большого ядра на респираторные показатели.

В связи с этим автор определил целью своей работы: изучение роли и физиологических механизмов участия большого ядра в регуляции дыхания. Для достижения искомой цели были поставлены **задачи** направленные на: изучение зависимости респираторных реакций (паттерна дыхания и активно-

сти дыхательной мускулатуры) от частотных и силовых характеристик электростимуляции, от места нанесения электростимуляции (каудальные и ростральные области большого ядра), от токсического действия глутамата на стимулируемые области; а также исследование влияние электростимуляции каудальной и ростральной областей большого ядра на проявление рефлекса Геринга-Брейера и изучение зависимости респираторных реакций (паттерна дыхания и активности дыхательной мускулатуры) на электростимуляцию ростральной области большого ядра от локального действия на нее ГАМК и ГАМК блокатора габазина.

Об обоснованности и достоверности научных положений и выводов диссертации свидетельствует выбор адекватных поставленным задачам: объектов исследования и их количества (120 крыс по 6 животных в каждой серии исследования), методов операционной подготовки, методов исследования респираторных реакций (спирография и электромиография), методов воздействия на структуры большого ядра (электростимуляция и микроинъекции), метода исследования выраженности рефлекса Геринга-Брейера, а также адекватная статистическая обработка результатов исследования.

Материалы диссертации достаточно полно опубликованы в 14 печатных работах, в том числе 4 статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК РФ. Одна из этих публикаций издана в журнале, рецензируемом SCOPUS. Тематика и статус научных конференций, на которых были представлены и доложены результаты диссертационного исследования, говорят о высоком уровне их апробации, признании специалистами и о личном вкладе соискателя в разработку данной проблемы.

Структура работы традиционна и включает "Введение", "Обзор литературы", "Материалы и методы исследований", результаты исследования, в соответствии с задачами, изложены в трех главах, "Обсуждение результатов" и "Выводы". Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам.

Объем работы оптимален – 144 страницы, дополнительно в приложение вынесены 48 таблиц содержащих сводные данные по всем зарегистрированным в ходе выполнения работы параметрам. Работа иллюстрирована 81 рисунком.

Список цитированной литературы включает 94 отечественных и 226 зарубежных источников. Это свидетельствует о том, что автор проанализировал достаточный объем современных и уже ставших классическими научных исследований в области структурно-функциональной и нейрохимической организации дыхательного центра.

Автореферат диссертации полностью отражает ее содержание.

Научная новизна полученных результатов.

Автором впервые проведен сравнительный анализ респираторных реакций, обусловленных локальной электростимуляцией двух точек большого ядра в каудальной и двух в ростральной его областях широким диапазоном частот и силы тока. Впервые выявлены различия в респираторных эффектах при электростимуляции каудальных и ростральных точек большого ядра. Бо-

лее выраженные и статистически значимые дыхательные реакции зарегистрированы при стимуляции ростральных точек большого ядра.

Получены новые данные, свидетельствующие о том, что важным механизмом участия большого ядра в регуляции дыхания является модуляция рефлекса Геринга-Брейера, преимущественно, в виде стимуляции последнего.

Результаты исследования позволили впервые провести анализ роли ГАМК в модулирующем влиянии большого ядра на деятельность дыхательного центра и регуляцию дыхания. В частности, установлено наличие тонического модулирующего влияния большого ядра на функцию дыхательного центра, реализующегося через ГАМК_A-рецепторы.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты экспериментального исследования свидетельствуют о важной роли большого ядра в регуляции дыхания и имеют важное значение в плане расширения существующих представлений о механизмах деятельности дыхательного центра и его взаимодействия с другими структурами ЦНС. Полученные данные можно рекомендовать для включения в курс лекции по физиологии человека и животных, спецкурс физиология дыхания, физиологии ЦНС для студентов биологических факультетов университетов, а также могут использоваться в учебном процессе при преподавании физиологии в медицинских вузах.

Поскольку нарушение работы серотонинергической системы является одной из причин синдрома внезапной смерти младенцев. Полученные данные открывают перспективы целенаправленной фармакологической коррекции дыхательных нарушений при данном заболевании.

Как и любой большой труд, работа А.О. Орловой не лишена некоторых недочетов и неясностей. Поэтому считаю возможным сделать **ряд замечаний**.

Из описания методов и объектов исследования не ясно:

1) в какой последовательности применялись стимулы различной интенсивности для электростимуляции большого ядра и выдерживались ли между стимуляциями паузы для восстановления исходного паттерна дыхания;

2) учитывались ли при анализе спирограмм атмосферное давление и температура воздуха и приводились ли объемные параметры дыхания к сопоставимым условиям (BTPS). Если нет, то сравнение данных, полученных при разном атмосферном давлении и температуре является не совсем корректным.

По описанию результатов

1. В подписях к гистограммам и в названиях таблиц указано, что в них содержатся значения "Изменение..." параметров при различных воздействиях, однако, числовые значения отображенные на гистограммах и таблицах более похожи на фактически зарегистрированные значения параметров, а не их изменения относительно исходного значения или предыдущих условий регистрации.

2. На рисунке 3.7 сравниваются индивидуальные спирограммы при электростимуляции точки 2 большого ядра током частотой 30 и 50 Гц, при этом в качестве исходной представлена одна спирограмма (А).

Поскольку, в соответствии со структурой исследования, эксперименты с использованием стимулов разной частоты проводились на разных группах животных (что подтверждает и разное значение исходных параметров в таблицах 5 и 7 и на рисунке 3.6) на данном рисунке предлагается сравнение исходной спирограммы одного животного со спирограммой другого животного при электростимуляции, что, на мой взгляд, не является корректным. То же относится к рисункам 3.12, 3.18 и 3.47.

3. На всех рисунках с изображением индивидуальных спирограмм явно просматривается продолжительная постэкспираторная пауза, однако в таблицах время постэкспираторной паузы не указывается, а продолжительность дыхательного цикла является суммой времени вдоха и времени выдоха.

В связи с этим вопросы – как определялось время вдоха и выдоха при наличии продолжительной постэкспираторной паузы?

– соотносятся ли (и как) временные характеристики дыхательного цикла, определенные по спирограммам и электромиограммам дыхательных мышц?

В **обсуждении результатов** исследования написано: "Так, стимуляция наиболее ростаральной точки 1 закономерно приводила к удлинению вдоха...". Однако, в таблице 1 приводятся данные, согласно которым электростимуляция точки 1 стимулом с частотой 30 Гц не вызывает изменения продолжительности вдоха, а таблица 3 свидетельствует о том, что электростимуляция точки 1 стимулом с частотой 50 Гц вызывает достоверное уменьшение продолжительности вдоха.

И, в качестве пожелания, **по выводам** - хотелось бы в формулировках всех выводов видеть обращение к конкретным данным, на основании которых сделаны теоретические умозаключения (как во втором и шестом выводах).

Следует подчеркнуть, что сделанные замечания не снижают теоретической и прикладной значимости работы - ее результатов и положений. Надеюсь, что в дискуссии на защите диссертации автор даст разъяснение по всем приведенным замечаниям и вопросам.

Заключение. Диссертационное исследование Орловой Анастасии Олеговны «Роль и механизмы участия большого ядра срединного шва в регуляции дыхания», Самара, 2017, является **научно-квалификационной работой**, в которой **содержится решение** актуальной **научной задачи, имеющей значение для развития** фундаментальной, прикладной физиологии и клиники и способствующей лучшему пониманию принципов функциональной организации дыхательного центра.

Диссертация Орловой Анастасии Олеговны является **самостоятельно выполненной работой**, написана грамотно, доходчиво и **обладает внутрен-**

ним структурным и идейным единством. Научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты характеризуются актуальностью, достоверностью, обоснованностью и научной новизной, что свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку. Предложенные автором диссертации решения аргументированы фактическими результатами исследования и не противоречат результатам других исследований в области функциональной организации дыхательного центра и центральных механизмов регуляции дыхания.

Основные научные результаты диссертации опубликованы в 14 печатных работах, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных изданиях перечня Министерством образования и науки Российской Федерации.

В целом, диссертационная работа Орловой Анастасии Олеговны «Роль и механизмы участия большого ядра срединного шва в регуляции дыхания», Самара, 2017, соответствует требованиям п.п. 9-14 "Положения о порядке присуждения ученых степеней" утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

«19» апрель 2018 г.

Официальный оппонент,
доцент кафедры биологии ФГБОУ ВО
«Тверской государственной университет»,
кандидат биологических наук, доцент

А.В. Миняева

170100, Тверская область, г.Тверь, ул. Желябова, д. 33
Тел. +7 915 730 32 67
E-mail: Minyaeva.AV@tversu.ru

Подпись Миняева А.В.
УДОСТОВЕРЯЮ Проректор по НИД
И.А. Каплунов