

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Рубена Симоновича Мирзояна о диссертации Делюса Вилевича Султанова «Коррекция нарушений микроциркуляции при остром отеке легких методом стимуляции лимфотока с помощью опиоидного пептида (экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – «Патологическая физиология».**

**Актуальность темы.** Высокая скоростью развития острого отека легких и высокая смертность пациентов, а также недостаточно высокая эффективность имеющихся в распоряжении клиницистов лекарственных препаратов, объясняет необходимость поиска новых средств лечения этого тяжелого недуга. Современные методы лечения острого отека легких направлены на оптимизацию дыхательной функции легких, деятельности сердца, кровеносных сосудов, восстановление реологических свойств крови, а вне поля зрения остается, к сожалению, воздействие на лимфатическую систему. Вместе с тем, лимфатическая система играет одну из ключевых ролей в регуляции водно-электролитного обмена организма, в частности, в легких. Существовавшим до недавнего времени представлением о пассивной роли лимфатической системы в организме обусловлено отсутствие препаратов прямого действия, управляющих лимфатической системой. Отсутствуют также прижизненные данные о структурно-функциональных особенностях микроциркуляторного русла легких.

Поэтому актуальность диссертационного исследования Д.В.Султанова, посвященного прижизненной оценке структурно-функциональных особенностей микроциркуляторного русла легких и изучению влияния опиоидного пептида, обладающего лимфостимулирующим действием, на динамику острого отека легких, не вызывает сомнений.

### **Общая характеристика работы**

Диссертационная работа построена по традиционному плану. Она состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, четырех

глав результатов исследования, их обсуждения, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. Список литературы включает в себя 186 источников, из которых 110 – отечественные, 76 - иностранные. Работа изложена на 133 страницах, иллюстрирована 23 рисунками и 12-ю таблицами.

Во введении автор обосновывает актуальность проблемы, определяет цель работы и формулирует задачи, решению которых посвящено диссертационное исследование. В обзоре литературы анализируются современные представления о патогенезе острого отека легких. Подчеркиваются особенности гемодинамики и микрогемодикуляции легких. Автор приводит общие данные о лимфатической системе и подробно описывает лимфатическую систему легких. Специальный раздел обзора посвящен современным методам лечения острого отека легких в клинической практике. Особого внимания заслуживает раздел обзора литературы, который посвящен роли опиоидных пептидов в стимуляции лимфотока, где автор подробно излагает общие свойства опиоидных пептидов и завершает его сведениями о влиянии на лимфоток. В целом обзор литературы оставляет очень хорошее впечатление.

В главе «Материалы и методы исследования» автором подробно описаны методики использованные в работе, включающие в себя биомикроскопию брыжейки кишки крысы и легких, модель острого отека легких, лазерную доплеровскую флоуметрия, морфологическое исследования ткани легкого. Далее диссертант излагает данные литературы о гексапептиде, который является аналогом даларгина, стимулирует дельта-опиатные рецепторы и имеет условное название №171. Затем представлена выполненная Д.В.Султановым модификация метода для прижизненного исследования микроциркуляции легких. Методологический и методический уровень исследования заслуживает самой высокой оценки.

Последующие четыре главы посвящены результатам исследования автора. Первую из них диссертант посвятил изучению лимфостимулирующей активности лекарственных препаратов, применяемых при остром отеке легких. В

частности, цефотаксим, фуросемид, гентамицин, ампициллин, дофамин и нитроглицерин. Оказалось, что лимфатические микрососуды реагировали только на аппликацию дофамина и цефотаксима, а оставшиеся препараты не вызывали такой реакции. Последующие главы посвящены изучению влияния пептида №171 на микроциркуляцию легких в норме и в условиях патологии; изучению влияния пептида №171 на морфологию легких в норме и в условиях патологии; изучению выживаемости при остром отеке легких. Далее следует глава «Обсуждение полученных результатов», где обобщены результаты данного исследования, показана их взаимосвязь. Затем представлены выводы диссертации, список литературы и приложение.

**Научная новизна работы.** Автором разработана модификация метода прижизненного изучения микроциркуляторного русла легких, позволившая исследовать микрососуды легких и оказывать прямое воздействие на область исследования. Впервые в динамике установлены структурно-функциональные особенности микроциркуляции в кровеносных сосудах легких при его остром отеке.

При остром отеке легких обнаружена способность опиоидного пептида №171, обладающего прямым лимфостимулирующим действием, восстанавливать микроциркуляцию, уменьшать отек и повреждение ткани легких. Установлено, что при профилактическом и лечебном использовании пептида при остром отеке легких восстанавливается микроциркуляция, уменьшается отек и повреждение ткани легких.

Лимфостимулирующий пептид №171 снижает раннюю смертность в течение первых 10 минут после развития острого отека легких на 25,2% и 33,5% в зависимости от времени введения пептида (до или после введения адреналина) и увеличивает выживаемость на 24,6% при предварительном введении пептида.

**Научно-практическая значимость работы** для экспериментальной патофизиологии заключается в разработке и внедрении в лаборатории хронического воспаления и микроциркуляции ФГБНУ «Научно-

исследовательский институт патологии и патофизиологии» метода изучения микроциркуляции легких. Предложенный метод изучения микроциркуляции легких может быть внедрен в работу научно-исследовательских институтах, занимающихся моделированием патологических процессов и изучением известных лекарственных препаратов и новых химических соединений.

Выявленный диссертантом лимфостимулятор опиоидной природы эффективный в эксперименте при лечении острого отека легких, является основанием для дальнейшего доклинического его изучения с целью разработки на его основе нового лекарственного средства для практического здравоохранения.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 2 в рекомендованных ВАК изданиях. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний по работе у меня нет, однако вывод номер 6 носит предположительный, а не утвердительный характер и поэтому его можно было исключить из этого раздела диссертации. Имеется еще вопрос по таблице, где автор представил данные сравнительного изучения известных препаратов и пептида №171. Из таблицы следует, что отсутствует разница между пептидом и дофамином, а в чем преимущество пептида? Высказанное замечание касается оформления диссертации и не влияет на общую положительную оценку работы.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Делюса Вилевича Султанова «Коррекция нарушений микроциркуляции при остром отеке легких методом стимуляции лимфотока с помощью опиоидного пептида (экспериментальное исследование)», выполненная под руководством доктора медицинских наук Валентины Каргоевны Хугаевой, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-

квалификационным исследованием, содержащим новое решение актуальной научной задачи — изучение роли лимфостимулирующего пептида в патогенезе микроциркуляторных нарушений ткани легких в динамике острого отека легких, что имеет существенное значение для патологической физиологии и медицинской науки в целом.

По актуальности темы, уровню выполненного исследования, новизне, научно-практической ценности полученных результатов полностью соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – «Патологическая физиология».

Заведующий лабораторией фармакологии  
цереброваскулярных расстройств  
ФГБНУ "НИИ фармакологии  
имени В.В. Закусова",  
заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук,  
профессор,



Р.С. Мирзоян

Подпись профессора Р.С. Мирзояна заверяю.  
Ученый секретарь  
ФГБНУ "НИИ фармакологии  
имени В.В. Закусова",  
канд. биол. наук



В.А. Крайнева

28 марта 2016 г.

Мирзоян Рубен Симонович

125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8  
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В.Закусова»  
Тел.: (495) 601-2419  
Эл.почта: cerebropharm@mail.ru