

**ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора

Хлусова Игоря Альбертовича

на диссертацию Евтушенко Дианы Николаевны

«Сурфактант-ориентированные эффекты Хе/О₂ ингаляций
при экспериментальных пневмонитах (in vivo et in silico исследование)»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования

Нерешенные проблемы патологии бронхолегочного аппарата, особенно в период коронавирусной инфекции и последующего длительного восстановления, известного как постковидный синдром (Post-COVID-19 Condition, или Long COVID), остаются современными и актуальными в связи с риском новых эпидемий и пандемий. Одной из серьезных угроз, приводящих к вентиляционной недостаточности легочных ацинусов, является нарушение микромеханики альвеол, обусловленное структурно-функциональными изменениями слоя сурфактанта, отвечающего за эластичность легочной ткани и способствующего газообмену между внешней средой и кровеносным руслом.

Липофильные фармакологические вещества, поступающие ингаляционно, могут иметь существенное значение для восстановления “текучести” сурфактанта. Подобным действием теоретически обладает инертный газ ксенон, который хорошо растворяется в липидах, а также улучшает текучесть клеточных мембран. Известно, что ингаляционная терапия Хе/О₂ газовой смесью весьма эффективна в клинических условиях у пациентов с вентиляционной недостаточностью и гипоксией, обусловленных COVID-19.

Как следствие, фармакологической мишенью терапевтической эффективности Хе может быть сурфактант. Однако, до представленной к защите диссертационной работе, доказательные экспериментальные и

клинические результаты в этом направлении в доступной литературе не обнаружены.

В связи с этим, цель исследования, обозначенная в диссертационном исследовании Дианы Николаевны Евтушенко, актуальна для выбранной научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Научная новизна исследования и полученных результатов

На *in vivo* моделях экспериментального экссудативного пневмонита у мышей, сопровождающегося острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), ингаляция смеси Xe/O_2 способствовала значительному снижению обусловленного воспалением коэффициента поверхностного натяжения жидкости в бронхоальвеолярном лаваже. Это предполагает восстановление плёнообразующей способности (функциональной активности) легочного сурфактанта.

Далее, с применением нескольких методов компьютерного моделирования впервые проведено *in silico* исследование механизма взаимодействия ксенона с фосфолипидами лёгочного сурфактанта. При повреждении легочного сурфактанта в нем формируются агрегаты жирных кислот, которые ограничивают латеральную подвижность фосфолипидов, что снижает потенциал вещества к пленкообразованию. Оригинальные симуляционные результаты свидетельствуют о том, что процесс взаимодействия атомов Xe с фосфолипидным слоем включает в себя две последовательные реакции. На первой стадии образуются нестойкие интермедиаты ксенона и агрегированных остатков жирных кислот в составе фосфолипидов. На второй стадии, ксенон-индуцированные интермедиаты самопроизвольно распадаются, высвобождая ксенон и молекулы фосфолипидов. В результате фосфолипиды восстанавливают свою способность к образованию поверхностно-активных плёнок, что лежит в основе восстановления функциональной активности сурфактанта.

Расчёт термодинамических параметров предполагаемых реакций показал, что ксенон взаимодействует только с агрегированными, но не одиночными молекулами. Присутствие кислорода в газовой смеси с ксеноном способствует поляризации атомов благородного газа, что усиливает электростатический механизм его взаимодействия с агрегатами легочного сурфактанта.

Степень достоверности и обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности сформулированных автором положений и выводов обеспечены проведением экспериментов *in vivo* в соответствии с принципами GLP и с соблюдением этических норм по работе с животными. Следует отметить, что диссертационная работа выполнена на экспериментальных моделях *in vivo*, с последующим обоснованием механизма влияния Хе на сурфактант в симуляционном исследовании *in silico*. Подобный подход соответствует п.3 и п.5 паспорта научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Исследование проводилось на двух валидированных экспериментальных биологических моделях ОРДС при экссудативном пневмоните, вызванном интратрахеальным введением липополисахарида кишечной палочки или ацидин-пепсина.

Проведен мощный литературный обзор, можно сказать несколько избыточный, занимающий половину объема диссертации, с использованием зарубежных и российских научных публикаций в рецензируемых изданиях.

Особый упор сделан автором на *in silico* обоснование возможных механизмов действия ксенона на фосфолипиды сурфактанта как фармакологические мишени с привлечением возможностей суперкомпьютерного центра СКИФ 'Cyberia' Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск).

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, аргументированы, логически вытекают из представленного материала и

обеспечены экспериментальными и теоретическими материалами исследования, использованием современных методических подходов, современного оборудования и методов компьютерного моделирования.

Результаты работы прошли апробацию на тематических научных конференциях и опубликованы в 8 печатных работах, из которых 4 статьи в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, а также входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Web of Science и Scopus.

Теоретическая и практическая значимость

С точки зрения теоретической значимости работы, заслуживают внимание местное (легочное) фармакологическое действие ксенона при ингаляционном пути его поступления. Выявлена фармакологическая мишень ксенона (легочной сурфактант), в исследованиях на животных показана способность ингаляционной смеси Xe/O_2 нормализовать повышенное поверхностное натяжение бронхоальвеолярного лаважа в условиях экспериментальных пневмонитов. С помощью *in silico* моделирования показаны потенциальные молекулярные механизмы индуцированной ксеноном пленкообразующей активности сурфактанта за счет “разрыва” агрегатов жирных кислот и восстановления латеральной подвижности фосфолипидов.

Значимость работы для практики обусловлена выявленными локальными/системными терапевтическими эффектами ксенона при модельных пневмонитах: купирование воспаления, восстановление вентиляционной функции легких, снижение риска тромбозов за счет нормализации функционирования противосвертывающих систем (на примере антитромбина III) и нормализации коагуляционного гемостаза.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты изучения ингаляций ксенона могут быть полезными в отношении тестирования при воспалительных заболеваниях легких реальной фармакологической эффективности и молекулярных механизмов действия других благородных газов, активно применяемых в медицинской практике (в частности, гелий, аргон), поскольку компьютерные расчеты молекулярной динамики, выполненные в работе, также показали их потенциальное влияние на улучшение латеральной подвижности фосфолипидов легочного сурфактанта.

Структура и объём работы

Диссертационная работа изложена на 117 страницах машинописного текста. Диссертация структурирована следующим образом: введение, обзор литературы, экспериментальная часть и детали квантовохимических расчетов, результаты и обсуждение, заключение, выводы, список литературы, который содержит 165 источников. Работа включает 7 таблиц, 25 рисунков, приложение и список сокращений.

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов работы.

В первой главе проведён анализ отечественной и зарубежной научной литературы по теме исследования. В разделе 1.1 даётся описание патогенеза и реконвалесценции при вирусных заболеваниях, в частности COVID-19. В разделе 1.2 рассмотрена гистопатология и патофизиология острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС), являющегося основной причиной высокой летальности SARS-CoV-2, а также биомаркеры, характеризующие ОРДС и современные способы фармакологического лечения. Раздел 1.3 посвящён лёгочному сурфактанту (ЛС), деградация которого приводит к

ОРДС и вызывается вирусными инфекциями. Там же описаны известные способы восстановления ЛС. Особое внимание уделено применению медицинских газов, в том числе инертных газов, чему отводится заключительный раздел 1.4 обзора. В этой связи наиболее подробно рассматривается применение в медицине ксенона, современное понимание механизмов его действия, а также приводится описание клинического случая успешного применения Хе для лечения ОРДС.

Во второй главе диссертации содержится описание материалов и методов исследования. Исследования проводились на базе Лаборатории физиологии, молекулярной и клинической фармакологии НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга г.Томск. Работа была одобрена Комиссией по биоэтике НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга.

В третьей главе (Результаты и обсуждение) диссертации представлены результаты проведённых исследований и их обсуждение. Данные представлены в виде 25 рисунков и 7 таблиц.

В заключении кратко обобщены основные результаты диссертационной работы Евтушенко Дианы Николаевны.

Раздел с 9-ю выводами соответствует поставленным цели и задачам исследования, которые сформулированы на основании полученных в работе результатов.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат оформлен надлежащим образом в соответствии с требованиями ВАК при Минобрнауки России и отражает цель, задачи, методы исследования, основное содержание работы и выводы.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Тем не менее, после внимательного ознакомления с работой, следует отметить

недостатки в ее оформлении, множественные стилистические и грамматические ошибки, неоконченные фразы.

Вызывает удивление присутствие в литературном обзоре клинических таблиц 1-3, основанных на собственной публикации [30]. При этом в собственных исследованиях нет клинического раздела.

В целях научной дискуссии прошу соискателя ответить на следующие вопросы:

1. Измерение поверхностного натяжения лаважной жидкости проводили *ex vivo* при 25 °С. Почему не использовали при измерениях температуру тела 36-37 °С, текучесть может увеличиваться с ростом температуры?

2. Почему при изучении воспаления легочной ткани у лабораторных животных применяется термин “пневмонит”, а не “пневмония”, хотя исследуется экссудат в альвеолах?

Заключение

Диссертационная работа Евтушенко Дианы Николаевны на тему «Сурфактант-ориентированные эффекты Xe/O_2 ингаляций при экспериментальных пневмонитах (*in vivo et in silico* исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки), является законченной научно-квалифицированной работой, в которой решена актуальная задача по изучению состояния легочного сурфактанта как фармакологической мишени ингаляционной смеси ксенона и кислорода при экспериментальной терапии пневмонитов, что в совокупности имеет существенное значение для фармакологии в целом и клинической фармакологии, в частности.

По своей актуальности, новизне, объему и практической значимости полноте изложения диссертация Евтушенко Дианы Николаевны соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г.

№ 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 16.10.2024 № 1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Д.Н. Евтушенко заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией
клеточных и микрофлюидных технологий,
Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Сибирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Хлусов Игорь Альбертович

Данные об авторе отзыва: Хлусов Игорь Альбертович, доктор медицинских наук (14.00.16 (14.03.03) Патологическая физиология), профессор, заведующий лабораторией клеточных и микрофлюидных технологий, профессор кафедры морфологии и общей патологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России).

Подпись И.А. Хлусова заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО
СибГМУ Минздрава России

 / Терехова М.В. / « 25 » 2026 г.
подпись



Адрес организации: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2
Телефон: 8 (3822) 909-823; e-mail: rector@ssmu.ru
Web-сайт: <https://ssmu.ru>