

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(МИНОБРНАУКИ РОССИИ)

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

“Научно-исследовательский институт  
нейронаук и медицины”

(НИИНМ)

630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 4

Тел.: (383) 335-98-55 Факс: (383) 335-97-54 E-mail: [inm@neuronm.ru](mailto:inm@neuronm.ru)

ОКПО 01898500, ОГРН 1025403649831, ИНН 5408106370, КПП 540801001

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по экспериментальной  
нейронауке федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт  
нейронаук и медицины»



д.б.н. М.А.Тихонова

« 08 »

мая

2026 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины» о научно-практической ценности диссертации Евтушенко Дианы Николаевны «Сурфактант-ориентированные эффекты Хе/О<sub>2</sub> 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

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и его осложнения являются не только ведущей причиной смерти у пациентов с вирусными пневмонитами и, в частности, COVID-19 ассоциированными, но и выступает причиной долговременных нарушений альвеолярно-капиллярного региона легких, сопровождаясь вентиляционной недостаточностью различной степени выраженности. Лечение ОРДС, вне зависимости от причин его развития,

остаётся одной из самых сложных задач интенсивной терапии, где патогенетически оправданное купирование цитокинового шторма должно сопровождаться респираторной поддержкой, направленной на обеспечение адекватного газообмена. Не менее сложна задача и терапии постковидных состояний, при которых сохраняются явления дыхательной недостаточности с наложениями адаптивных расстройств по типу диссомнии, хронической усталости, острых и хронических стрессорных расстройств. И в этих случаях специфическая терапия, как таковая, отсутствует. Единичные клинические наблюдения эффективности применения кратковременных  $\text{Xe}/\text{O}_2$  ингаляций по методике коррекции острых и хронических стрессовых расстройств, разрешенной Росздравнадзором в 2010 году (№ ФС 2010/227 от 17.06.2010 г.) продемонстрировали выраженное снижение вентиляционных нарушений и стойкое повышение сатурации кислорода крови. Именно эти обнадеживающие результаты позитивных изменений нарушенной функции альвеолярно-капиллярного региона легких явились основанием детального изучения точек приложения действия ингаляционного поступления ксенона, помимо его известных акцепторов – ГАМК и НМДА рецепторов. Собственно решению этой актуальной задачи и посвящено диссертационное исследование Д.Н. Евтушенко.

### **Научная новизна исследования и полученных автором результатов**

Результаты, полученные в диссертационной работе Д.Н. Евтушенко, обладают достаточно высокой степенью научной новизны. Впервые, на двух экспериментальных моделях пневмонитов с характеристиками острого респираторного дистресс-синдрома, по результатам изменений характеристик поверхностного натяжения бронхо-альвеолярной лаважной жидкости показано выраженное нарушение функции легочного сурфактанта и в частности его пленкообразующей активности. Повреждение альвеолярно-капиллярного региона легких проявляется множественными ателектазами, приводя к дыхательной недостаточности и нарушению газообмена. По результатам изучения природы высокой эффективности ксенон-кислородных ингаляций для купирования вентиляционной недостаточности было показано, что однократное ингаляционное поступление ксенона в составе  $\text{Xe}/\text{O}_2$  газовой смеси статистически значимо снижает не только воспалительный ответ, но и восстанавливает плёнкообразующую способность легочного сурфактанта, обеспечивая снижение величин поверхностного натяжения. Именно за счет восстановления легочного сурфактанта имеет место расправление

ателектазированных альвеол и восстановление пневматизации региона газообмена.

Впервые, в *in silico* исследовании с использованием квантово-химических расчетов описан механизм, объясняющий фармакологический эффект восстановления плёнообразующей способности легочного сурфактанта при ингаляционном поступлении Хе в составе Хе/О<sub>2</sub> газовой смеси. Механизм заключается во взаимодействии Хе с остатками жирных кислот (ацильными радикалами) фосфолипидов в агрегатах легочного сурфактанта при температуре 310 К (37°C) с образованием нестабильных интермедиатов благодаря силам Ван-дер-Ваальса. Последующий распад интермедиатов с образованием свободных молекул фосфолипидов и атомов Хе сопровождается восстановлением латеральной подвижности молекул фосфолипидов, что обеспечивает восстановление функциональной активности плёнки ЛС.

Впервые оценена возможность реализации такого механизма и для других инертных газов и показана большая сравнительная эффективность ксенона.

### **Обоснованность и достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации**

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертационной работе Д.Н. Евтушенко, основаны на детальном анализе собственных результатов при глубокой проработке современных отечественных и зарубежных литературных источников. Исследования выполнены на достаточном количестве лабораторных животных и адекватных экспериментальных и компьютерных моделях, соответствующих современным фармакологическим подходам с учетом актуальных научных протоколов, и в соответствии с регуляторными и этическими требованиями.

Валидность используемых методологических подходов, применение современного аналитического оборудования и вычислительных возможностей компьютерных кластеров обеспечивают приемлемость проведенной работы. Объем экспериментальных и теоретических исследований, обоснованный выбор тест-систем и адекватный уровень теории компьютерного моделирования, а также статистический анализ обеспечивают высокую степень достоверности полученных результатов.

Научные положения, выносимые на защиту и сформулированные выводы свидетельствуют о достижении заявленной цели исследования и решении обозначенных задач. Обоснованность и достоверность их формулировок

подтверждены надлежащим исполнением экспериментальных и теоретических (вычислительных) работ и обработкой полученных результатов.

### **Соответствие содержания диссертации паспорту специальности**

Диссертационная работа Евтушенко Дианы Николаевны является законченной научно-квалификационной работой и соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, а именно пунктам:

«3» Изыскание, дизайн *in silico*, конструирование базовых структур, воздействующих на фармакологические мишени. Выявление фармакологически активных веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, генной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*.

«5» Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток.

### **Значимость для науки и практики полученных в диссертации результатов**

Диссертационная работа Евтушенко Дианы Николаевны обладает достаточно высокой научно-практической значимостью. В плане научной значимости большой интерес представляет предложенный механизм действия кратковременных ксенон-кислородных ингаляций по отношению к легочному сурфактанту, который ранее не рассматривался как непосредственная биологическая мишень Xe. При этом ксенон достаточно давно используется в анестезиологии, где механизмы его действия связаны с влиянием на ЦНС. А в последние два десятилетия активно ведутся работы по применению гиперполяризованного ксенонона-129 в МРТ исследованиях для неинвазивной оценки вентиляционной функции и газообмена в альвеолах. Эти методы используются для диагностики и мониторинга таких заболеваний, как ХОБЛ, астма, муковисцидоз, легочный фиброз, а также для выявления последствий COVID-19, и требуют сложной технологии для получения <sup>129</sup>Xe. В 2025 году российские учёные из НИИЭФА сообщили о создании собственной технологии получения гиперполяризованного ксенонона-129.

При этом, собственно терапевтическое действие ксенонона по нормализации газового обмена и изучение соответствующего механизма его действия, оставались вне поля зрения исследователей. Таким образом, результаты, полученные в диссертационной работе, расширяют существующие

представления о фармакологической активности и механизмах действия ксенона и способствует развитию новых терапевтических подходов.

С точки зрения практического применения особое значение имеет установленный высокий профиль безопасности ксенона при наличии выраженного терапевтического потенциала с широким спектром активности, что обуславливает возможность его репозиционирования и дальнейшего более широкого применения в клинической практике.

По существу, результаты исследования могут явиться базисом для разработки и внедрения в медицинскую практику нового терапевтического подхода к лечению ОРДС различного генеза, купированию дыхательной недостаточности и предотвращению связанных с длительной гипоксемией полиорганных осложнений.

### **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертационная работа Евтушенко Дианы Николаевны выполнена в соответствии с общепринятой структурой научного исследования. Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста, содержит 7 таблиц, 25 рисунков и приложения. Работа состоит из введения, трёх глав (обзор литературы, экспериментальная часть и детали квантовохимических расчётов, результаты и обсуждение), заключения, выводов, списка сокращений и литературы. Библиографический указатель включает 165 источников, из них 29 отечественных и 136 зарубежных публикаций. За последние 5 лет представлено около 44 % источников.

*Во введении* обоснована актуальность темы исследования, степень ее изученности в современной науке, сформулированы цель и задачи исследования, представлена научная новизна работы. Раскрыты теоретическая значимость и практическая ценность полученных результатов. Кроме того, описаны методологические подходы, положения, выносимые на защиту, степень достоверности полученных данных и сведения об их апробации. Указаны структура и объем работы.

*В первой главе «Обзор литературы»* проведен аналитический анализ актуальных отечественных и зарубежных научных публикаций, посвященных изучаемой проблеме. Проведён анализ современных научных данных о патогенезе и процессах восстановления при вирусных пневмонитах, в том числе COVID-19. Пристальное внимание уделено развитию вопроса и современным способам фармакологического лечения острого респираторного дистресс

синдрома, поскольку именно развитие этого синдрома приводит к высокой смертности. С учетом того, что острый респираторный дистресс синдром приводит к деградации легочного сурфактанта, автор детализирует современные представления о составе, строении, функционировании и существующих способах его восстановления. Особое внимание уделено применению медицинских газов, в том числе группе благородных газов, среди которых наиболее подробно рассмотрен ксенон и его применение в медицинской практике. Отдельная часть в обзоре посвящена применению методов компьютерного моделирования для изучения механизмов взаимодействия ксенона с различными биологическими мишенями, связанными в основном с его применением в анестезиологии.

*Во второй главе «Экспериментальная часть и детали квантовохимических расчётов»* детально охарактеризованы экспериментальные модели острого респираторного дистресс-синдрома при использованных в работе пневмонитах. Детально описаны лабораторные методы оценки поверхностного натяжения легочного сурфактанта в составе лаважной жидкости, состояния лёгочной ткани, гемостаза, а также некоторые интегральные характеристики развития воспалительных процессов. Кроме того, рассмотрены методы молекулярного моделирования, проведенного с целью установления механизма действия ксенона по восстановлению функциональной активности легочного сурфактанта.

Статистическая обработка данных обеспечивает высокую степень достоверности результатов и позволяет проводить их корректную интерпретацию в контексте поставленных цели и задач исследования.

Все этапы работы проведены в соответствии с международными биоэтическими принципами, что подтверждается наличием одобрений локальным этическим комитетом.

*В третьей главе «Результаты и обсуждение»* приведены данные экспериментальных и теоретических исследований фармакологической активности и механизма действия ксенон-кислородных ингаляций. Представлена интерпретация полученных данных.

В основе фармакологического действия газовой смеси лежит взаимодействие ксенона с липидной частью фосфолипидов лёгочного сурфактанта, которые в составе его неактивных агрегатов утрачивают свою латеральную подвижность, и, следовательно, способность к образованию поверхностно-активных плёнок. В результате такого взаимодействия образуются интермедиаты (промежуточные соединения) в которых атомы

ксенона, благодаря специфике своей поляризации, приводят к быстрому разрушению агрегатов неактивного сурфактанта. Это приводит к восстановлению латеральной подвижности молекул фосфолипидов и их способности к образованию поверхностно-активных плёнок, что обеспечивает функциональную активность сурфактанта по предотвращению ателектаза лёгочных альвеол и обеспечению должного газообмена.

В заключении обобщены результаты диссертационного исследования, а также обозначена их роль в разработке нового подхода к терапии острого респираторного дистресс-синдрома при пневмонитах.

Выводы диссертации логически обоснованы и базируются на экспериментальных данных и результатах компьютерного моделирования, представленных и обсужденных в работе.

Автореферат диссертации оформлен стандартно, полностью отражает содержание диссертационной работы. В автореферате обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методы и результаты исследования, выводы.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты проведенного диссертационного исследования открывают перспективы для разработки нового фармакологического подхода к терапии острого респираторного дистресс-синдрома при пневмонитах. Полученные данные представляют интерес для специалистов, занимающихся проблемами клинической фармакологии, пульмонологии, интенсивной терапии, реабилитации и способствуют совершенствованию методов коррекции вентиляционных нарушений и дыхательной недостаточности.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 4 статьи представлены в научных изданиях и журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и индексируемых международными реферативными базами данных и системами цитирования Web of Science и Scopus; 4 тезисов в сборниках материалов всероссийских и международных научных конференций.

## Вопросы и замечания к работе

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Есть замечание рекомендательного характера: названия некоторых рисунков (рисунок 17 стр. 82, рисунок 19 стр. 86) и таблиц (таблица 6 стр. 84, таблица 7 на стр. 93) излишне подробны и объёмны.

При изучении диссертации возникло несколько уточняющих вопросов дискуссионного характера:

1. Почему в *in vivo* эксперименте были выбраны именно такие биологические модели острого респираторного дистресс-синдрома (пневмонитов)?

2. Изучалось ли влияние других режимов ингаляционного поступления ксенона (продолжительность и/или частота проведения ингаляций)?

3. Проводилось ли экспериментальное изучение влияния других инертных газов на газовый обмен?

## Заключение

Диссертационная работа Евтушенко Дианы Николаевны на тему «Сурфактант-ориентированные эффекты  $\text{Xe}/\text{O}_2$  ингаляций при экспериментальных пневмонитах (*in vivo et in silico* исследование)», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача – детализированы эффекты и обозначены механизмы действия ингаляционного поступления  $\text{Xe}/\text{O}_2$  газовой смеси в отношении купирования вентиляционной недостаточности при пневмонитах различного генеза. Актуальность темы, научная новизна исследования, достоверность полученных результатов, обоснованность выводов их теоретическая и практическая значимость, позволяют заключить, что диссертационная работа 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 Российской Федерации от 16 октября 2024 г. № 1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв заслушан, обсужден и утвержден на заседании Учёного совета федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины» 06 мая 2026 г., протокол заседания № 2.

Отзыв составил:

Главный научный сотрудник лаборатории  
клинической нейронауки поведения и нейротехнологий,  
директор федерального государственного бюджетного  
научного учреждения «Научно-исследовательский  
институт нейронаук и медицины»  
доктор медицинских наук, профессор,  
академик РАН



Афтанас Любомир Иванович

630117, Россия, Новосибирская обл., Новосибирск, ул. Тимакова 4,

Тел.: + 7 (383) 335-98-55

[inm@neuronm.ru](mailto:inm@neuronm.ru)

<https://neuronm.ru/>