

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Веры Исааковны Потиевской

на диссертацию Евтушенко Дианы Николаевны на тему «Сурфактант-ориентированные эффекты Xe/O_2 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

Восстановление вентиляционной функции лёгких после перенесённых вирусных пневмонитов, ассоциированных в том числе с SARS-CoV-2, остается значимой медицинской и социальной проблемой. В патогенезе дыхательной недостаточности при остром респираторном дистресс-синдроме значима роль повреждения лёгочного сурфактанта приводящего к потере способности обеспечивать низкое поверхностное натяжение им образуемой альвеолярной выстилки вплоть до развития ателектазов. При этом, даже при купировании острого респираторного дистресс-синдрома, как в период реконвалесценции, так и в более отдаленные сроки у многих пациентов, перенесших пневмониты, сохраняется одышка, кашель, быстрая утомляемость и снижение толерантности к нагрузкам. Реабилитация может занимать месяцы. Причина этого видится в различной степени выраженности повреждении альвеолярно-капиллярного региона легких. В связи с этим, актуальной и практически востребованной задачей является поиск средств, направленных на восстановление функциональной активности сурфактанта, чье ключевое свойство – обеспечение пневматизации альвеолярного комплекса.

Рациональным ответом на вызовы вирусных пневмонитов может рассматриваться репозиционирование лекарственных средств и внедрение ингаляционного пути их доставки. В этом «ответе» можно выделить успешное применение ГКС, антицитокиновых препаратов и антитромботических средств. С учетом локусов повреждения легких при пневмонитах и COVID-19 в частности ингаляционная доставка действующего агента может усилить его эффект in situ и снизить системные риски. Не столь однозначен вопрос о репозиционировании лекарственных средств в плане специфической противовирусной терапии, где обозначенные эффекты гормональных, антицитокиновых и противотромботических средств нацелены на купирование, развивающихся вследствие заболевания, симптомов и синдромов. Немногочисленные наблюдения, демонстрирующие эффективность ингаляционной доставки экзогенного сурфактанта свидетельствуют о значимости роли легочного сурфактанта в обеспечении пневматизации периферических отделов легких и

обозначают терапевтическую мишень реабилитации вентиляционной недостаточности. В контексте выполненной работы внимание исследователей привлекли единичные данные о применении кратковременных ингаляций Xe/O₂ газовой смеси в купировании стрессорных и дыхательных расстройств у пациентов с постковидным синдромом. Также следует подчеркнуть, что сегодня исследования уже одобренных препаратов для новых показаний отошли от фазы простого скрининга и превратилось в целенаправленный процесс, основанный на строгих фармакокинетических расчетах, понимании молекулярных механизмов и персонализированном подходе к лечению.

Совокупность перечисленных клинических наблюдений и обозначенные подходы к сегодняшнему тренду разработки технологий лечения, явились основанием для формулировки цели исследования Д.Н.Евтушенко, в котором данные *in silico et in vivo* результатов предваряют решение актуальной и практически значимой задачи клинической фармакологии.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Результаты полученные в диссертационной работе Д.Н. Евтушенко обладают достаточно высокой степенью научной новизны. Использование ксенона в качестве анестетика общего действия официально одобрено в России с 1999 года (Приказ Министерства здравоохранения РФ № 363 от 8 октября 1999 г.). Кроме анестезии, с 2020 года в России разрешена к применению готовая кислородно-ксеноновая смесь «КсенОкс 50» в качестве анальгезирующего средства. В то же время использование ксенон-кислородных газовых смесей для купирования дыхательной недостаточности (пока в эксперименте), предложено и изучено впервые с демонстрацией фармакодинамики действия ингаляционного введения ксенона.

Впервые, в *in vivo* эксперименте на двух моделях острого респираторного дистресс-синдрома при пневмоните определено, что ксенон, при его ингаляционном поступлении, взаимодействует непосредственно с лёгочным сурфактантом. Это расширяет известные представления о фармакодинамике ксенона, используемого для ингаляционной анестезии, где его эффекты реализуются взаимодействиями с NMDA-рецепторами и другими ионными каналами в ЦНС, потенцировании ГАМК-ергического торможения, приводящего к выключению сознания, обезболиванию и мышечной релаксации.

Впервые, показан механизм восстановления плёнообразующей способности лёгочного сурфактанта под действием ксенона. Для этого было проведено *in silico* исследование на оптимальной модельной молекулярной системе, адекватно описывающей целевые характеристики биологического объекта. Важными аспектами предложенного механизма является то, что он

хорошо объясняет причины, по которым ксенон задерживается в лёгких и не поступает в кровь у пациентов с дыхательной недостаточностью, тем самым не проявляя выраженных субнаркотических эффектов. Кроме того, дано объяснение высокой эффективности даже кратковременных ингаляций. Ксенон рециркулирует в лёгочной ткани, постоянно взаимодействуя с агрегатами неактивного лёгочного сурфактанта. При этом ксенон слабо реагирует с подвижными молекулами фосфолипидов нормального сурфактанта, что обеспечивает лёгкость его всасывания в кровь.

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

Степень обоснованности научных положений и выводов, которые сформулированы в диссертации, обеспечены использованием известных валидированных методик экспериментальных исследований, проведенных на достаточном количестве лабораторных животных с использованием моделей, воспроизводящих развитие ОРДС и воспаления, характерных для вирусных пневмонитов. Эксперименты проведены в соответствии с принципами Good Laboratory Practice и с соблюдением этических норм по работе с животными. Достаточный объем экспериментальных результатов проанализирован с привлечением корректных, принятых для такого типа и дизайна исследований, подходов и методов статистической обработки данных. В *in silico* исследовании применены адекватные расчётные методы молекулярного моделирования, выполненные на современном компьютерном кластере.

Выводы и практические рекомендации научно обоснованы, сформулированы корректно. Результаты диссертационного исследования докладывались и обсуждались на всероссийских и международных форумах, опубликованы в 8 печатных работах, в том числе 4 статьях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Web of Science, Scopus.

Теоретическая и практическая значимость

Диссертационное исследование Евтушенко Д.Н. вносит вклад в фармакологию лекарственных средств, восстанавливающих и поддерживающих функциональную активность лёгочного сурфактанта и расширяет представление о возможностях применения ксенона. В работе предложен новый подход

реабилитации функциональной активности лёгочного сурфактанта за счёт восстановления его плёнообразующей способности, а также показан механизм такого фармакологического действия. Это позволяет говорить о возможности репозиционирования применяемого в анестезиологии лекарственного средства по новым показаниям.

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 приложение. 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 литературы, из них 29 отечественных и 136 зарубежных публикаций.

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 обзор 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. Особое внимание уделяется проблеме острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС), развивающегося при вирусных пневмонитах и современным способам восстановления сурфактанта лёгких (СЛ). Дается обзор современных представлений о составе, строении, особенностях функционирования и патологических изменениях СЛ, в частности, при ОРДС.

Далее представлен обзор по применению медицинских газов в клинической практике, в том числе по группе благородных газов, среди которых наиболее подробно рассмотрен ксенон (Xe). 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 ОРДС при пневмоните, использованные в работе. Представлены экспериментальные методы оценки поверхностного натяжения СЛ по величине поверхностного натяжения лаважной жидкости, состояния гемостаза, а также некоторых интегральных характеристик развития воспалительного процесса. Кроме того, проведена проверка адекватности методов молекулярного моделирования, использованного в работе.

Показаны методы статистической обработки данных, что 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 локальных этических комитетов.

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

Представлены результаты *in vivo et in silico* исследований, на первом этапе которых определяется биологическая мишень, на которую действует ксенон при его ингаляционном поступлении. На следующем этапе работы проводится изучение механизма взаимодействия ксенона с соответствующей модельной молекулярной системой, отражающей основные характеристики биологического объекта, а именно агрегатов фосфолипидов неактивного сурфактанта легких. Функциональная активность сурфактанта лёгких определяет его способность к образованию и сохранению поверхностно-активных плёнок в фазах вдоха и выдоха на эндотелиальной поверхности альвеол. Плёнкообразующая способность сурфактанта легких напрямую связана с латеральной подвижностью фосфолипидов в его составе.

В основе фармакологического действия лежит взаимодействие ксенона с липидной частью фосфолипидов лёгочного сурфактанта, которые в составе агрегатов неактивного сурфактанта легких утрачивают свою латеральную подвижность, а стало быть, способность к образованию поверхностно-активных плёнок. В результате такого взаимодействия происходит разрушение агрегатов фосфолипидов, что и восстанавливает функциональную активность сурфактанта по обеспечению газового обмена и предотвращению ателектазов альвеол.

В заключении обобщены результаты диссертационного исследования, а также обозначена их роль в разработке нового подхода к терапии ОРДС 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.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, однако необходимо отметить, что некоторые выводы можно было бы объединить для соответствия количеству поставленных задач. В целях дискуссии прошу соискателя ответить на следующие вопросы:

1. Проводилось ли вами или другими исследователями экспериментальное изучение сравнительной активности других благородных газов в отношении купирования дыхательной недостаточности при ингаляционном поступлении?
2. Насколько высока практическая значимость разработки способов применения Хе, в том числе и по новым назначениям, если учитывать его высокую стоимость?
3. В таблице с результатами расчёта термохимических параметров, кроме величины ΔG есть параметр ΔH . Поясните пожалуйста, что этот за параметр и о чём он говорит?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Евтушенко Дианы Николаевны на тему «Сурфактант-ориентированные эффекты Хе/O₂ 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, является законченной научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для фармакологии и клинической фармакологии – обоснования эффективности Хе/O₂ газовой смеси и вскрытия механизмов реабилитации нарушенной функциональной активности лёгочного сурфактанта

при пневмонитах. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, методологии, достоверности результатов и обоснованности выводов 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 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.

Официальный оппонент:

Заведующий научной группой кардиоонкологии
Московского научно-исследовательского
онкологического института имени П.А. Герцена –
филиала Федерального государственного бюджетного
учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр радиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук (по специальности
03.00.16 – экология, медицинские науки,
14.00.05 – внутренние болезни)

В.И.Потиевская

22.05.2026г.

Подпись д.м.н. Потиевской В.И. «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь
МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, к.б.н.



Е.П. Жарова

Московский научный исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
Телефон: +7 (495) 150-11-22
e-mail: contact@nmicr.ru