

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Джалиловой Д.Ш. «Морфологические и молекулярно-биологические особенности системной воспалительной реакции у животных с разной устойчивостью к гипоксии», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Диссертационное исследование Джалиловой Джулии Шавкатовны посвящено изучению морфологических и молекулярно-биологических особенностей индуцированной введением липополисахарида (ЛПС) системной воспалительной реакции у половозрелых самцов крыс Вистар и Спрейг-Доули, характеризующихся наличием в популяции особей с разной устойчивостью к гипоксии. Известно, что чувствительность организма к гипоксии зависит от целого набора характеристик: пола, возраста, генотипа, наличия сопутствующих заболеваний, действия лекарственных агентов, а также имеет сезонную и суточную ритмичность. Актуальность данной проблемы подчеркивает тот факт, что в 2019 г. была присуждена Нобелевская премия в области медицины и физиологии за открытие механизмов адаптации клеток к изменениям уровня кислорода, в частности, за открытие чрезвычайно важной роли в этом процессе фактора гипоксии HIF.

В последние годы установлено, что гипоксия играет ключевую роль в развитии тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний с выраженными проявлениями системного воспалительного ответа. Поэтому разработка вопросов взаимосвязи между устойчивостью организмов млекопитающих (человека) к гипоксии и течением разных системных воспалительных реакций является чрезвычайно актуальной и имеет важное теоретическое и практическое значение.

В представленном диссертационном исследовании Д.Ш. Джалиловой впервые охарактеризованы морфологические и молекулярно-биологические особенности системной воспалительной реакции у высокоустойчивых и низкоустойчивых к недостатку кислорода животных. Проведённое исследование позволило установить, что высокоустойчивые и низкоустойчивые к гипоксии животные характеризуются разной выраженностью и направленностью течения провоспалительных, противовоспалительных и иммунных реакций в ответ на

индукцию системной воспалительной реакции (введение ЛПС). Так установлено, что в введение ЛПС у низкоустойчивых к гипоксии крыс индуцирует образование обширных зон некроза и повышенную экспрессию фактора гипоксии *Hif-1 $\alpha$*  в печени. Следует отметить, что выявленные изменения является неблагоприятным фактором для течения и прогноза лечения воспалительных заболеваний с выраженными системными проявлениями. Также выявлено, что в исследованные сроки у высокоустойчивых к гипоксии животных отмечается активация преимущественно врожденного и клеточного иммунитета, а у низкоустойчивых крыс баланс иммунных реакций смещается в сторону гуморальных.

В работе показано, что только у низкоустойчивых к гипоксии крыс в ранние сроки после гипоксического воздействия выражены провоспалительные реакции, характеризующиеся увеличением содержания в сыворотке крови маркера окислительного стресса 8-изопростана и TGF- $\beta$ , а через месяц после гипоксической нагрузки у них отмечается повышенная экспрессия генов *Hif-1 $\alpha$*  и *Vegf* в печени, а также функциональная активация иммунной системы.

Достоинством работы является выявление зависимости устойчивости к гипоксии от инфрадианного биоритма содержания кортикостерона – в акрофазу его 4-суточного биоритма время жизни животных на критической «высоте» больше, чем в батифазу.

В работе использован широкий спектр методов исследования. Применение традиционных гистологических, морфометрических и культуральных методов сочетается с современными клеточно-молекулярными методами, такими как проточная цитофлуориметрия, ПЦР в режиме реального времени. Иммуноферментный анализ и биохимические методы позволили более детально охарактеризовать системную воспалительную реакцию, а адекватно выбранные статистические методы подтверждают достоверность полученных результатов. Выводы диссертации основаны на большом фактическом материале и в полном объеме отражают полученные автором результаты.

В целом, работа производит благоприятное впечатление актуальностью поставленной проблемы, обоснованием и выбором экспериментальных моделей, параметрами и набором использованных методов анализа, тщательностью обработки данных. Полученные Д.Ш. Джалиловой результаты расширяют представления об особенностях механизмов развития системной воспалительной

реакции в зависимости от устойчивости организма к гипоксии. Данные о структурных и молекулярно-биологических различиях в норме и при индуцированной липополисахаридом системной воспалительной реакции у высокоустойчивых и низкоустойчивых к гипоксии крыс могут быть положены в основу разработки новых персонализированных подходов к профилактике и лечению инфекционно-воспалительных заболеваний человека, в том числе и такого социально-значимого инфекционного заболевания как туберкулёз.

Автореферат хорошо иллюстрирован и оформлен. Основные результаты и выводы диссертационной работы отражены в 13 печатных работах, из них 5 – в журналах из Перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук.

Принципиальных замечаний не имею.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Джалиловой Джулии Шавкатовны «Морфологические и молекулярно-биологические особенности системной воспалительной реакции у животных с разной устойчивостью к гипоксии», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, является научно-квалификационным, самостоятельным, логическим, обоснованным и завершённым исследованием в области медико-биологических наук, в котором решена актуальная научная задача – охарактеризованы морфологические и молекулярно-биологические особенности индуцированной введением липополисахарида системной воспалительной реакции у половозрелых самцов крыс с разной устойчивостью к гипоксии.

С учетом актуальности работы, ее несомненной научной новизны и практической значимости, считаю, что диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9 - 14 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. №842 в редакции от 28.08.2017 г. №1024, 01.10.2018 №1168, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, а сам автор заслуживает присвоения

искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 –  
клеточная биология, цитология, гистология.

Доцент кафедры клеточной биологии и гистологии

Биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

доктор биологических наук по специальности

03.03.04 - клеточная биология,

цитология, гистология

 М.В. Ерохина

119234, г. Москва, Ленинские горы, д.1, стр. 12

Тел.: +7-495-939-45-67

e-mail: erokhinam@bk.ru

подпись Ерохиной М.В. заверяю

Учёный секретарь Биологического факультета

МГУ им. М.В. Ломоносова



С.В. Петрова

12.11.2019