

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Джалиловой Джулии Шавкатовны «Морфологические и молекулярно-биологические особенности системной воспалительной реакции у животных с разной устойчивостью к гипоксии», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Актуальность темы выполненной работы

Одной из важных проблем фундаментальной биологии и медицины является решение вопроса о механизме отличий в устойчивости различных организмов к действию патогенных факторов, поскольку известно, что эффективность лечебных мероприятий во многом определяется исходным функциональным состоянием адаптационно-компенсаторных систем и индивидуальными особенностями организма, формирующими его реактивность и резистентность. Проведение исследований в этом направлении требует подбора адекватного индикаторного теста оценки исходного состояния организма. В этом плане из всего множества используемых тестов наиболее удобным может быть определение устойчивости к гипоксии.

Диссертация Джалиловой Д.Ш. посвящена изучению взаимосвязи устойчивости животных к гипоксии с морфологическими и молекулярно-биологическими особенностями системной воспалительной и иммунных реакций. Синдром системного воспалительного ответа является типовым патологическим процессом, он характерен для многих патологических процессов и всех жизнеугрожающих состояний и всегда сопровождается расстройствами микроциркуляции с развитием метаболических нарушений и тканевой биоэнергетической гипоксии. Следовательно, генетически детерминированные особенности кислород-зависимого метаболизма (митохондриального и микросомального окисления, про- и антиоксидантных систем), зависящие от устойчивости к гипоксии, могут в существенной степени определять как механизмы метаболических нарушений, так и вторичной альтерации с активацией всех медиаторных

систем и патобиохимических каскадов, ответственных за реализацию системного воспалительного и иммунного ответа. Однако несмотря на высокий интерес исследователей к проблеме, литературные сведения о морфологических и молекулярно-биологических особенностях системной воспалительной реакции у организмов с разной устойчивостью к гипоксии фрагментарны и зачастую противоречивы, что во многом объясняется разнообразием использованных экспериментальных моделей и методик. С этих позиций диссертационную работу Джалиловой Д.Ш., в которой охарактеризованы особенности системной воспалительной реакции и обоснован новый методический подход к проведению экспериментальных исследований в рамках проблемы устойчивости к гипоксии, следует признать безусловно актуальной.

Научная новизна работы

Представленная работа обладает несомненной научной новизной. В результате проведенных исследований с использованием классических и современных методов диссертантом впервые была дана комплексная характеристика морфологических и молекулярно-биологических особенностей системной воспалительной реакции у высокоустойчивых и низкоустойчивых к гипоксии крыс.

Были получены новые данные, касающиеся молекулярно-биологических и биохимических особенностей реактивности животных с разной резистентностью к недостатку кислорода на острую гипоксическую нагрузку. Джалилова Д.Ш. впервые показала, что в ранние сроки после гипоксического воздействия только у низкоустойчивых к гипоксии крыс развиваются провоспалительные реакции, характеризующиеся увеличением содержания в сыворотке крови маркера окислительного стресса 8-изопростана и TGF- β . Через месяц после гипоксической нагрузки у низкоустойчивых к гипоксии животных наблюдается повышенная экспрессия генов *Hif-1 α* и *Vegf* в печени и функциональная активация иммунной системы.

Впервые установлено, что при системной воспалительной реакции животные с разной устойчивостью к гипоксии характеризуются разнонаправленными иммунными реакциями. Низкоустойчивые к гипоксии крысы отличаются более выраженными провоспалительными реакциями, проявляющимися повышенной экспрессией *Hif-1 α* и *Nf- κ b*, большей площадью некрозов в печени и количеством нейтрофилов в легких, повышенным содержанием в сыворотке крови IL-1 β и эндотоксина. Противовоспалительные реакции у этих животных реализуются за счет повышения содержания кортикостерона в сыворотке крови. У высокоустойчивых снижается продукция цитокинов IL-10 и TGF- β , что препятствует развитию иммуносупрессии. В исследованные сроки у высокоустойчивых к гипоксии животных наблюдалась активация преимущественно врожденного и клеточного иммунитета: повышалось содержание в периферической крови цитотоксических Т-лимфоцитов и НК клеток, снижение В-лимфоцитов. У низкоустойчивых к гипоксии крыс наблюдалось сужение коркового вещества тимуса, активация В-зоны селезенки, увеличение содержания В-лимфоцитов в периферической крови, что указывает на смещение баланса иммунных реакций в сторону гуморальных.

Впервые выявлена зависимость устойчивости к гипоксии от инфрадианного биоритма содержания кортикостерона – в акрофазу его 4-суточного биоритма время жизни животных на критической «высоте» больше, чем в батифазу.

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

Основные положения работы базируются на анализе последовательно проведенных экспериментов с использованием широко распространенной высоковоспроизводимой модели системной воспалительной реакции и общепринятой методики определения устойчивости к гипоксии, широкого спектра современных методов исследования – гистологических, морфометрических, биохимических и культуральных, проточной цитофлуориметрии, иммуноферментного анализа, ПЦР в режиме реального времени.

Выводы и основные положения, выносимые на защиту, достоверны и обоснованы. Для подтверждения теоретических положений автором был проведен достаточный объем исследований с использованием оптимального числа животных контрольной и опытных групп. Автором проведен детальный анализ большого объема литературных источников по проблемам устойчивости к гипоксии и системной воспалительной реакции, большинство из которых иностранных авторов. Для статистического анализа использованы современные адекватные поставленным задачам методы обработки полученных данных.

Значимость для науки и практической медицины полученных автором результатов

Представленные в работе данные о морфологических и молекулярно-биологических особенностях системной воспалительной реакции в зависимости от устойчивости к недостатку кислорода расширяют имеющиеся представления о взаимосвязи гипоксии и воспаления.

Впервые выявленная автором зависимость устойчивости к гипоксии от 4-суточного инфрадианного биоритма концентрации кортикостерона в сыворотке крови является методической основой для проведения корректной оценки исходной чувствительности животных к гипоксии, а также может служить базисом для разработки новых подходов к определению чувствительности к недостатку кислорода в различных областях медицины, доклинической оценке эффективности антигипоксантов и антиоксидантов.

Дополнение известной функционально-метаболической характеристики животных устойчивых и неустойчивых к гипоксии новыми морфологическими и молекулярно-биологическими особенностями течения системной воспалительной и иммунных реакций создает предпосылки и открывает перспективы для разработки персонализированных подходов к прогнозированию течения инфекционно-воспалительных заболеваний и проведению более эффективной их терапии, в частности, иммуномодулирующими препаратами.

Результаты исследования используются в курсе лекций на кафедре клеточной биологии и гистологии биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Личный вклад автора диссертации заключался в анализе отечественной и зарубежной литературы, проведении экспериментов, анализе и интерпретации полученных данных, формулировке научных положений и выводов, подготовке публикаций по результатам исследования, выступлении на научных конференциях.

Диссертация построена по традиционному плану. Полученные автором результаты последовательно изложены хорошим литературным языком. Работа иллюстрирована 58 диаграммами и микрофотографиями отличного качества, содержит 65 таблиц. Список цитируемой литературы включает 592 источника.

В автореферате и опубликованных работах в полном объеме отражены основные положения диссертации. По материалам работы опубликовано 13 печатных работ, в том числе 5 статей 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.

Выводы основаны на большом экспериментальном материале, соответствуют цели и поставленным задачам, в полном объеме и логично отражают результаты исследования, полученные автором.

При ознакомлении с текстом диссертации возникли следующие замечания и вопросы:

1. Работа очень объемная, содержит 295 страниц, из них обзор литературы занимает 68. В обзоре литературы автор совершенно справедливо уделяет внимание различным аспектам устойчивости к гипоксии, взаимосвязи воспаления и гипоксии, но излишне подробно останавливается на классических представлениях о гипоксии, включая ее определение, классификацию, метаболические механизмы. Сокращение указанных разделов позволило бы несколько

уменьшить объем диссертации в целом и усилить акцент на молекулярно-биологических особенностях системной воспалительной реакции и гипоксии.

2. Во второй главе диссертации как один из использованных методов статистического анализа Вами указывается корреляционный анализ по Спирмену. Однако из последующих глав не совсем понятно, между какими показателями проводился корреляционный анализ?

3. Почему в работе Вы использовали единственный маркер окислительного стресса 8-изопростан, а не пошли по традиционному пути сравнительной оценки состоятельности антиоксидантной защиты и уровня накопления продуктов свободнорадикального окисления у животных с разной устойчивостью к гипоксии?

4. В каких областях медицины и каким может быть практическое применение результатов Вашего экспериментального исследования?

Указанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение

Диссертация Д.Ш. Джалиловой является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача – установлены морфологические и молекулярно-биологические особенности системной воспалительной реакции у животных с разной устойчивостью к гипоксии.

Результаты диссертационного исследования имеют большое теоретическое и практическое значение для клеточной биологии, цитологии, гистологии, иммунологии, физиологии и патофизиологии.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Джалиловой Д.Ш. «Морфологические и молекулярно-биологические особенности системной воспалительной реакции у животных с разной устойчивостью к гипоксии», 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.

Кандидат медицинских наук по специальности

14.03.03 – патологическая физиология,

доцент кафедры патофизиологии

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет

Минздрава России

Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д.3,

8-347-272-11-60, <http://bashgmu.ru>

Байбурина Г.А.

Данные об оппоненте:

Байбурина Гульнар Анузовна, кандидат медицинских наук

по специальности 14.03.03 – патологическая физиология,

доцент кафедры патофизиологии

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет

Минздрава России

Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д.3,

8-347-272-11-60, <http://bashgmu.ru>

Подпись Байбуриной Г.А. заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

доктор фармацевтических наук



С.А. Мещерякова

21 ноября 2019 года

печать