

ОТЗЫВ
официального оппонента на диссертацию
Косыревой Анны Михайловны
на тему: «Половые и возрастные различия морфофункциональных
изменений иммунной системы и воспалительного ответа
при экспериментальной эндотоксинемии», представленную на соискание
ученой степени доктора биологических наук
по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Актуальность избранной темы исследования

Проблема реакций иммунной системы при воспалительных заболеваниях широко обсуждается в клинических исследованиях, при этом в работах представлены фрагментарные данные о половых различиях показателей системного воспалительного ответа без учета возрастных особенностей. Анализ литературных источников выявил отсутствие работ, касающихся половых различий морфофункциональных изменений тимуса и селезенки при системном воспалительном ответе. Сведения о морфологических изменениях органов иммунной системы при системном воспалительном ответе не соотнесены с полом, возрастом и функциональными нарушениями иммунного ответа, в частности цитокиновым профилем, а также тяжестью течения воспаления и содержанием половых стероидов, оказывающих иммуномодулирующее действие.

В тоже время данные литературы, посвященные половым различиям морфофункциональных изменений иммунной системы при эндотоксинемии у лабораторных животных и человека разных возрастных периодов, единичные и противоречивые. В связи с вышеизложенным актуальность выбранной темы не вызывает сомнений.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе А.М. Косыревой представленные новые данные о половых и возрастных различиях морфофункциональных

изменений органов иммунной системы и особенностях воспалительного ответа при экспериментальной эндотоксикемии. Впервые на модели системного воспалительного ответа, индуцированного введением липополисахарида, выявлены возрастные и половые морфофункциональные различия иммунной системы и особенности воспалительных реакций в органах-мишениях – легких и печени.

Установлено, что во всех возрастных группах – у новорожденных, препубертатных и половозрелых самцов крыс Вистар по сравнению с самками воспалительные изменения в органах-мишениях более выражены.

Автором впервые показано, что по сравнению с самками у половозрелых самцов низкая доза липополисахарида вызывает более выраженные воспалительные изменения в легких и альтеративные в печени, акцидентальную инволюцию тимуса, эндотоксикемию и повышение продукции ИЛ-2, определяющего поляризацию иммунного ответа преимущественно по Тх1-типу. При этом в ходе проведенного диссертационного исследования установлено, что высокая доза липополисахарида нивелирует половые различия системных воспалительных реакций и иммунного ответа и вызывает многократное повышение уровня эндотоксина и снижение продукции цитокинов – ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН- γ , ФНО- α клетками селезенки и содержания в периферической крови субпопуляций Т-лимфоцитов – хеллеров, цитотоксических и регуляторных.

Впервые установлено, что по сравнению с другими возрастными периодами у новорожденных крыс обоего пола высокая доза липополисахарида вызывает гиперплазию белой пульпы селезенки со снижением продукции *ex vivo* ФНО- α , ИФН- γ и ИЛ-2 у самок, а у самцов – с повышением ФНО- α и ИЛ-2.

Автором показано, что физиологические концентрации половых стероидных гормонов, характерные для периода половой зрелости, оказывают иммуномодулирующее и протективное действие как у самцов, так и у самок. В работе установлено, что в препубертатный период и в отдаленные сроки после орхи- и овариэктомии, когда содержание тестостерона и эстрadiола низкое, тяжесть течения системного воспалительного ответа усугубляется у особей обоего пола.

Научно-практическая значимость

Работа Косыревой А.М. обладает ценностью для науки, а результаты могут быть использованы в дальнейших научных изысканиях и клинической практике, так как представленные в диссертации данные являются фундаментальными и расширяют имеющиеся знания о половых и возрастных различиях реакций иммунной системы и тяжести системного воспалительного ответа, а также способствуют лучшему пониманию общих закономерностей различий иммунного и воспалительного ответа у лиц разного пола и возраста.

Автором установлено, что группой риска тяжелого течения и неблагоприятного прогноза инфекционно-воспалительных заболеваний является препубертатный период, в котором выявлены максимально выраженные воспалительные изменения в органах-мишенях – печени и легких, что сочетается со снижением уровня продукции клетками селезенки ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α и ИФН- γ и числа Т-лимфоцитов в периферической крови как у самок, так и у самцов, что имеет важное прикладное значение, так как является основой для разработки новых эффективных подходов к профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний у детей, в том числе педиатрического сепсиса.

Выявленное тяжелое течение системного воспалительного ответа в отдаленные сроки после хирургической кастрации у самцов и самок крыс Вистар являются доказательной базой для разработки новых подходов к профилактическим мероприятиям и терапии инфекционно-воспалительных заболеваний в постклиматическом периоде и у лиц с низким содержанием половых гормонов, в частности с посткастрационным синдромом.

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

Работа выполнена на большом количестве материала – 379 крыс Вистар обоего пола трех возрастных групп. Модулирующее влияние половых гормонов на развитие и течение системного воспалительного ответа изучено на половозрелых орхи- и овариэктомированных животных с эндотоксинемией. Автор использовал комплекс методов, позволяющих в

полном объеме охарактеризовать развитие иммунного и воспалительного ответа. Тяжесть течения системного воспаления оценивалась по содержанию неоптерина, уровню эндотоксина и активности ферментов печени в сыворотке крови, патологическим изменениям в органах-мишениях – печени и легких. Реакции иммунного ответа были охарактеризованы с помощью классических морфологических методов, включающих тщательно проведенный морфометрический анализ тимуса и селезенки, а также современных методов исследования – оценка содержания основных субпопуляций лимфоцитов в сыворотке крови, иммуноферментный анализ продукции про- и противовоспалительных цитокинов клетками селезенки, проточная цитофлуориметрия для определения количества апоптотически гибнущих тимоцитов. Оценка реакций иммунной системы и тяжести течения воспалительного ответа, индуцированного липополисахаридом у животных разного возраста и пола, проводилась в комплексе с исследованием концентраций половых гормонов, что особенно важно для самок вследствие циклических колебаний концентраций эстрадиола и прогестерона в течение эстрального цикла.

Полученные результаты подтверждаются адекватными методами статистического анализа. Одним из достоинств выбранной математической обработки является использование метода Кульбака для определения информативности статистически значимо изменяющихся показателей, характеризующих иммунный и воспалительный ответ, индуцированный введением липополисахарида, что позволило установить патогенетические механизмы развития системного воспалительного ответа у животных разного возраста и пола.

Таким образом, учитывая объем материала и широкий спектр адекватных цели и задачам методов, достоверность и обоснованность полученных автором результатов и представленных выводов не вызывает сомнения. Личный вклад автора заключался в планировании и проведении исследования, моделировании системного воспалительного ответа у животных разных возрастных периодов, орхи- и овариэктомированных половозрелых самцов и самок крыс Вистар, анализе результатов и

адекватной их статистической обработке, а также обобщении и сравнении их с данными современной литературы, подготовке публикаций.

Диссертация написана по классической схеме и состоит из введения, обзора литературы, разделов материалы и методы, результаты исследования, их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Работа составлена логично, читается с интересом, результаты опубликованы в полном объеме. Стиль изложения рациональный, диссертация представляет собой завершенный научный труд. Диссертационный материал иллюстрирован таблицами, графиками, диаграммами, а также наглядными схемами. Основные положения диссертации в полной мере отражают ее содержание.

Материалы диссертации полностью отражены в 26 печатных работах, 13 из которых в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ. Автореферат диссертации по своему содержанию соответствует материалам, изложенным в тексте диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные данные о половых и возрастных различиях иммунного и воспалительного ответа при экспериментальной эндотоксинемии следует включить в курс лекций по гистологии, цитологии и клеточной биологии, а также иммунологии и патологической анатомии медицинских Вузов.

Результаты работы рекомендуется опубликовать в виде монографии, которая благодаря актуальности исследования, будет востребована не только специалистами в области экспериментальной патологии, но и практическими врачами.

Замечания

1. Несмотря на то, что в работе Косыревой А.М. приводится большое число источников зарубежной литературы, автором незаслуженно забыт вклад отечественных учёных. Считаю, что работа только выиграла, если бы были приведены фундаментальные работы И.Г. Акмаева, который являлся основоположником отечественной нейроиммуноэндокринологии.

2. Обращает на себя внимание отсутствие практических рекомендаций, которые явно напрашиваются из логично сделанных автором выводов.

3. В качестве вопроса хотелось бы узнать мнение автора: «Насколько возможно полученные в эксперименте факты использовать при клинических исследованиях?»

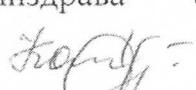
Указанные замечания носят рекомендательный характер, их целесообразно учесть при дальнейшей работе по этому направлению, и они не влияют на общую положительную оценку представленного диссертационного исследования.

Заключение

Таким образом, диссертация Косыревой Анны Михайловны является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения о наличии половых и возрастных различий морфофункциональных изменений иммунной системы и воспалительного ответа при экспериментальной эндотоксинемии, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области половых и возрастных особенностей морфологии иммунной системы при системном воспалительном ответе. Результаты проведенных исследований вносят вклад в понимание общих закономерностей различий иммунного и воспалительного ответа у особей разного возраста и пола, что может составить основу для разработки принципиально новых подходов к персонализированной терапии заболеваний, ассоциированных с эндотоксинемией. Полученные результаты имеют большое значение для гистологии, цитологии, клеточной биологии, патологической анатомии и иммунологии.

По актуальности темы исследования, научному и методическому уровню, теоретической и практической значимости и достоверности полученных результатов диссертация Косыревой Анны Михайловны соответствует требованиям пп.9 - 14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 в редакции от 28.08.2017 №1024), предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Доктор медицинских наук (по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия), доцент, заведующий кафедрой морфологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава Светлана Александровна России  Калашникова
357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11
8-926-335-94-30
kalashnikova-sa@yandex.ru
«28» сентябрь 2018 г.

Подпись Калашниковой С.А. заверяю

Начальник отдела кадров

«28» сентябрь 2018 г.

И.Б. Злобина

