

В диссертационный совет Д 001.004.01  
Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт  
морфологии человека»

### ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Косыревой Анны Михайловны “Половые и возрастные различия морфофункциональных изменений иммунной системы и воспалительного ответа при экспериментальной эндотоксинемии”, представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

**Актуальность.** Диссертационная работа Косыревой А.М. посвящена исследованию морфофункциональных реакций иммунной системы на эндотоксин и влияние на эти процессы возраста и пола. Сепсис и ассоциированная с ним полиорганная недостаточность являются грозным осложнением у пациентов отделений интенсивной терапии, поэтому изучение возрастных и половых особенностей воспалительного ответа является чрезвычайно актуальным. Возможно, именно отсутствие систематического анализа особенностей иммунного ответа при септическом воспалении и попытки применять унифицированные схемы лечения как при неонатальном сепсисе, так и при системном воспалении у пожилых больных, обуславливает их высокую летальность и высокий риск развития функциональной недостаточности жизненно важных органов, несмотря на применяемую терапию. Данная работа восполняет этот пробел в фундаментальных знаниях о половых и возрастных различиях морфофункциональных изменений иммунной системы и воспалительных реакций при экспериментальной эндотоксинемии.

**Научная новизна.** Впервые автором выявлены возрастные и половые морфофункциональные различия иммунной системы и особенности воспалительных реакций в органах-мишенях при моделировании системного воспаления путем введения липополисахарида. Обнаружено, что воспалительные и альтеративные изменения в органах-мишенях, прежде всего печени и легких, более выражены у самцов по сравнению с самками, причем эта зависимость прослеживается во всех возрастных группах - у новорожденных, препубертатных и половозрелых самцов крыс Вистар. Глубокий анализ механизмов опосредованных эндотоксином изменений, показал, что он вызывает выраженные воспалительные и альтеративные изменения в легких и печени самцов, акцидентальную инволюцию тимуса, эндотоксинемию и повышение продукции ИЛ-2,

определяющего поляризацию иммунного ответа преимущественно по Th1-типу. Однако, при высоких дозах ЛПС эти различия нивелировались на фоне многократного повышения уровня эндотоксина в крови и снижение продукции цитокинов - ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  клетками селезенки и содержания в периферической крови субпопуляций Т-лимфоцитов – хелперов, цитотоксических и регуляторных.

Показаны также отличия воспалительного и иммунного ответа у новорожденных, поскольку у них высокая доза липополисахарида вызывала гиперплазию белой пульпы селезенки со снижением продукции ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  и ИЛ-2 у самок, и повышением ФНО- $\alpha$  и ИЛ-2 у самцов. В то же время у половозрелых крыс эндотоксинемия приводила к «опустошению» Т-зависимой ПАЛМ-зоны и гиперплазии В-зоны, более выраженной у самок, что сочетается со снижением продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , а также ИЛ-12 и ИЛ-2, поляризующих иммунный ответ преимущественно по Th1-типу

**Научно-практическая значимость.** Фундаментальная значимость работы заключается в установлении закономерности половых и возрастных различий воспалительных реакций и морфофункциональных изменений органов иммунной системы, что в свою очередь открывает возможности широкого практического внедрения полученных знаний. На основе результатов работы, очевидно, возможна разработка новых подходов к персонализированной терапии сепсиса и других инфекционно-воспалительных заболеваний с учетом возраста и пола пациентов. Если ранее к высокочувствительным в отношении сепсис-ассоциированной полиорганной недостаточности относили в первую очередь новорожденных, особенно недоношенных, а также пожилых пациентов отделений интенсивной терапии, то на основании полученных в работе Косыревой А.М. данных можно сделать вывод, что еще одной группой риска тяжелого течения и неблагоприятного прогноза таких патологий является препубертатный период. У животных этой группы выявлены максимально выраженные воспалительные изменения в органах-мишенях – печени и легких, а также значительные негативные изменения продукции провоспалительных цитокинов.

Автореферат в полном объеме отражает полученные результаты исследования, проведенные на современном уровне с использованием комплекса методов. Выводы логичны, не противоречат полученным результатам. По теме диссертации опубликовано достаточное количество работ, 13 статей из которых в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Материалы диссертации доложены на международных и всероссийских конференциях.

Принципиальных замечаний по работе не имею.

Таким образом, диссертационная работа Косыревой А.М. «Половые и возрастные различия морфофункциональных изменений иммунной системы и воспалительных

реакций при экспериментальной эндотоксинемии”, представленная на ученой соискание степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований выявлены особенности механизмов системного воспалительного ответа у животных разного возраста и пола, совокупность которых можно квалифицировать как крупное достижение в области половых и возрастных различий морфофункциональных изменений иммунной системы и воспалительного ответа при экспериментальной эндотоксинемии, что имеет важное значение для гистологии, цитологии, иммунологии и патологической анатомии.

По актуальности, новизне, научному и методическому уровню, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Анны Михайловны Косыревой соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

21.09.2018 г.

Ведущий научный сотрудник, д.б.н.,  
(03.03.04 - клеточная биология, цитология, гистология)  
Федеральное государственное образовательное учреждение  
высшего образования «Московский государственный  
университет имени М.В.Ломоносова» Научно-  
исследовательский институт физико-химической биологии  
имени А.Н. Белозерского

119992, г. Москва, Ленинские горы, дом 1, стр. 40  
Тел.: 7 (495) 939-53-59, e-mail: [fxb@genebee.msu.su](mailto:fxb@genebee.msu.su)



Плотников Е.Ю.

Данные об авторе отзыва:

Плотников Егор Юрьевич - д.б.н., (03.03.04 - клеточная биология, цитология, гистология), ведущий научный сотрудник Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского. 119992, г. Москва, Ленинские горы, дом 1, стр. 40 Тел.: 7 (495) 939-53-59, e-mail: [plotnikov@belozersky.msu.ru](mailto:plotnikov@belozersky.msu.ru)

Подпись Егора Юрьевича Плотникова заверяю

ПОДПИСЬ  
Зав. кафедрой

