

## 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 исследования

Диссертационная работа Косыревой А.М. посвящена актуальному исследованию половых и возрастных различий морфофункциональных реакций иммунной системы и особенностей воспалительного ответа при введении разных доз липополисахарида. По данным литературы, пол определяет особенности и выраженность физиологических и патологических процессов, что часто многими авторами в биомедицинских исследованиях не учитывается. Также от пола зависит эффективность терапии заболеваний, в частности тех, при которых манифестируют системные проявления воспаления – сепсиса и эндотоксинового шока. Однако большинство доклинических и клинических испытаний лекарственных средств проводится на особях мужского пола, в связи с чем терапия заболеваний у женщин часто сопровождается развитием побочных реакций. Экстраполяция данных, полученных на особях мужского пола как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях, не допустима, так как половые гормоны оказывают модулирующее действие на реакции иммунной системы, тем самым, определяя выраженность развития воспалительного ответа.

Автором была выбрана технически легко выполнимая, воспроизводимая и адекватная модель для исследования развития и тяжести течения системных воспалительных реакций – эндотоксинемия, индуцированная внутрибрюшинным введением разных доз липополисахарида. В работе использовано достаточное количество самок и самцов крыс Вистар, что позволило установить особенности развития ЛПС-индуцированного иммунного и воспалительного ответа, зависящие от пола. Автором также изучены морфофункциональные изменения иммунной системы и выраженность воспаления при эндотоксинемии у животных трех возрастных групп, которые различаются между собой по концентрации половых стероидных гормонов – новорожденные, препубертатные и половозрелые самки и самцы крыс Вистар. Благодаря

использованию комплекса современных методов, были выявлены особенности развития системного воспалительного ответа при экспериментальной эндотоксинемии у животных разного пола и возраста, что является несомненно актуальным в связи с отсутствием подобных данных в литературе.

### **Научная новизна работы**

Впервые показано, что максимальная выраженность половых различий течения воспалительного процесса наблюдается при введении низкой дозы липополисахарида половозрелым животным, которая у самцов вызывает наиболее выраженные патологические изменения в органах-мишенях, эндотоксинемию, акцидентальную инволюцию тимуса, увеличение концентрации провоспалительного маркера – неоптерина и продукции клетками селезенки ИЛ-2, поляризирующего иммунный ответ по Т-хелпер 1 типу. Введение высокой дозы липополисахарида нивелирует половые различия, выявленные при развитии умеренной эндотоксинемии.

Автором впервые установлено, что наиболее тяжелое течение воспалительного ответа, индуцированного липополисахаридом, наблюдается у самок и самцов препубертатного периода, в котором физиологические концентрации эстрадиола и тестостерона низкие. Показано, что в отдаленные сроки после хирургической кастрации половозрелых самок и самцов, которая приводит к выраженному снижению половых стероидных гормонов, тяжесть течения системного воспалительного ответа усугубляется, а его развитие в посткастрационном периоде характеризуется выраженными воспалительными и патологическими процессами в органах-мишенях. Исходя из этого, автор делает обоснованный вывод о протективном действии физиологических концентраций половых стероидных гормонов, характерных для периода половой зрелости.

В работе впервые выявлено более тяжелое течение воспалительного ответа у самцов всех возрастных групп – новорожденных, препубертатных и половозрелых, чем у самок. Несмотря на отсутствие различий в содержании половых стероидных гормонов у животных обоего пола препубертатного периода, у самцов выраженность течения воспалительных реакций выше, что автор объясняет различным уровнем экспрессии генов иммунного ответа, расположенных в половых хромосомах.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Представленные в автореферате данные позволяют установить закономерности половых и возрастных различий морфофункциональных изменений иммунного и

воспалительного ответа, связанные с иммуномодулирующим действием половых гормонов, что, несомненно, доказывает большую фундаментальную значимость работы. На основании полученных теоретических знаний о регуляции иммунных реакций и воспалительного процесса половыми гормонами, автор высказывает обоснованные предположения, что группами риска тяжелого течения заболеваний, ассоциированных с эндотоксинемией, являются препубертатный период и пожилой возраст, в котором в эксперименте выявлены максимально выраженные патологические изменения органов-мишеней, сочетающиеся с иммуносупрессией. Полученные автором новые данные необходимо использовать при разработке новых подходов к лечению инфекционных и воспалительных заболеваний у лиц данных групп риска, а также у больных с посткастрационным синдромом. Важным для экспериментальных исследований различий реакций иммунной системы у самок и самцов при воспалительных заболеваниях является полученный автором факт, что выраженность половых различий зависит от тяжести воспалительного процесса.

Автореферат в полном объеме отражает полученные результаты исследования. Выводы четко сформулированы, корректны и не противоречат результатам, изложенным в автореферате. По теме диссертации опубликовано 26 работ, 13 из которых – статьи в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук. Материалы диссертации доложены на международных и всероссийских конференциях.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Таким образом, диссертационная работа Косыревой А.М. “Половые и возрастные различия морфофункциональных изменений иммунной системы и воспалительного ответа при экспериментальной эндотоксинемии”, представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны практические и теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное достижение в области половых и возрастных различий морфофункциональных изменений иммунной системы и воспалительного ответа.

По актуальности, новизне, научному и методическому уровню, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Анны Михайловны Косыревой соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ (Постановление Правительства РФ от

24.09.2013 г. №842, в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335),  
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.

Дата 08.10.2018

Профессор, директор Института естественных  
наук Волгоградского государственного  
университета, 400062, Россия, г. Волгоград, пр-т  
Университетский, д. 100, E-mail:  
[novovv@rambler.ru](mailto:novovv@rambler.ru), тел.: 8(442) 40-55-24




Новочадов В.В.

Данные об авторе:

Новочадов Валерий Валерьевич – доктор медицинских наук (14.00.15 – патологическая  
анатомия, 14.00.16 – патологическая физиология), профессор, директор Института  
естественных наук Волгоградского государственного университета (400062, Россия, г.  
Волгоград, пр-т Университетский, 100, Волгоградский государственный университет),  
[novovv@rambler.ru](mailto:novovv@rambler.ru), тел.: 8(442) 40-55-24.

Подпись Валерия Валерьевича Новочадова заверяю:

Подпись <u>Новочадов В.В.</u>	заверяю
Ученый секретарь федерального государственного автономного образования «Волгоградский государственный университет»	
	Н.В. Лисовский
«08» 10	2018

