

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России)

ИНН 5902290120/КПП 590201001

ОГРН 1025900528873

ОКПО 01963404 ОКАТО 57401000000

614990 г. Пермь, ул. Петропавловская, 26,

тел. (342) 217-10-31 факс (342) 217-10-30

телефон для справок: (342) 212-04-04

E-mail: rector@psma.ru

19.09.2018 № 6854
На № _____ от _____



Ректор ФГБОУ ВО «Пермский
Государственный медицинский
университет им. академика
Е.А.Вагнера» МЗ РФ, профессор
Корюкина И.П.

« 17 » 09 2018

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

о научно-практической ценности 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 темы выполненной работы

Большинство работ, выполненных за последнее столетие, посвящено изучению половых различий репродуктивной функции – генетическим и гормональным механизмам половой дифференцировки гонад, наружных и внутренних половых органов, а также головного мозга. Но в последние десятилетия накоплен большой материал о том, что функционирование органов и интегративных систем – эндокринной, иммунной и нервной, клеточные взаимодействия у человека и животных, а также предрасположенность к ряду заболеваний и их течение имеют гендерные различия. Однако многими авторами гендерные и даже, в экспериментальных работах, половые различия не всегда учитываются, что особенно важно при изучении механизмов развития различных заболеваний и при проведении клинических и доклинических исследований по изучению

эффективности лекарственных средств. Однако большинство авторов как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях пол и возраст не учитывают, работы, главным образом, проводятся на самцах, тогда как экстраполяция на самок результатов этих исследований является некорректной. Следует отметить, что иммуномодулирующая роль стероидных гормонов, содержание и соотношение которых изменяется в зависимости от возраста, во-многом определяет особенности развития заболеваний в разные возрастные периоды. Однако исследований, посвященных изучению половых различий тяжести течения воспалительных заболеваний во взаимосвязи с морфофункциональными изменениями иммунной системы, в том числе тимуса и селезенки, у людей и животных разного возраста, в особенности в препубертатный период и период новорожденности, отсутствуют. Это затрудняет понимание особенностей механизмов развития воспалительного и эффективного иммунного ответа у лиц разного пола и возраста.

В связи с изложенным изучение половых и возрастных различий морфофункциональных изменений иммунной системы и воспалительного ответа при экспериментальной эндотоксинемии, индуцированной введением липополисахарида, является актуальным.

Связь темы диссертации с планами отраслей медицинской науки

Тема диссертации Косыревой А.М. выполнена в соответствии с планом НИР ФГБНУ «НИИ морфологии человека» (№ темы 01201158022).

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

В работе на большом экспериментальном материале установлено, что морфофункциональные изменения иммунной системы и развитие системного воспалительного ответа, индуцированного липополисахаридом, зависят от возраста и пола. Впервые показано, что во всех возрастных группах - у

новорожденных, препубертатных и половозрелых животных с эндотоксинемией воспалительные изменения в органах-мишенях более выражены у самцов крыс Вистар, чем у самок.

Содержание половых стероидных гормонов, изменяющихся с возрастом, как у самцов, так и у самок определяет тяжесть воспалительного процесса. В препубертатном периоде и в отдаленные сроки после хирургической кастрации, когда концентрация половых стероидов низкая, у животных обоего пола развиваются более выраженные воспалительные изменения в органах-мишенях, сочетающиеся с акцидентальной инволюцией тимуса и снижением *ex vivo* продукции цитокинов. В период половой зрелости высокие физиологические концентрации половых гормонов оказывают протективное действие и определяют развитие менее выраженных морфологических проявлений воспалительного ответа как у самцов, так и у самок.

Автором впервые проведена сравнительная оценка половых различий воспалительного и иммунного ответа при введении низкой и высокой доз липополисахарида половозрелым животным. Показано, что введение низкой дозы липополисахарида вызывает у самцов более выраженные воспалительные изменения в легких и альтеративные в печени, акцидентальную инволюцию тимуса, эндотоксинемию и повышение продукции ИЛ-2. Высокая доза липополисахарида, напротив, нивелирует половые различия системных воспалительных реакций и иммунного ответа и вызывает многократное повышение уровня эндотоксина и развитие вторичного иммунодефицитного состояния у животных обоего пола.

Установлено, что морфофункциональные изменения тимуса в разные возрастные периоды в ранние сроки после введения высокой дозы липополисахарида характеризуются акцидентальной инволюцией разной выраженности. В препубертатном и половозрелом периоде у самцов выявляется более выраженная инволюция тимуса, инверсия коркового и мозгового вещества, увеличение гибели клеток. В то время как у

новорожденных самок и самцов половых различий морфологических изменений в тимусе не выявлено.

Высокая доза липополисахарида только у новорожденных крыс обоего пола вызывает гиперплазию белой пульпы селезенки, что сопровождается снижением продукции *ex vivo* ФНО- α , ИФН- γ и ИЛ-2 у самок, и повышением ФНО- α и ИЛ-2 у самцов. Введение низкой дозы липополисахарида половозрелым животным приводит к «опустошению» Т-зависимой и гиперплазии В-зоны селезенки, последняя более выражена у самок и сопровождается снижением продукции *ex vivo* провоспалительных и Тхелпер1-цитокинов.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование основано на изучении экспериментальных данных, полученных на модели системного воспалительного ответа, индуцированного введением разных доз липополисахарида. Работа выполнена на 379 крысах Вистар обоего пола трех возрастных групп: новорожденные, препубертатные и половозрелые. С помощью доказательных морфометрических методов проведена оценка структурных изменений лимфоидных органов и функциональных иммунологических параметров – субпопуляционного состава лимфоцитов, уровня продукции цитокинов клетками селезенки, гибели тимоцитов, что сочеталось с оценкой выраженности воспалительных изменений в печени и легких, определением уровня эндотоксина, являющегося одним из показателей тяжести системного воспалительного ответа. Во всех возрастных группах у животных определяли концентрацию стероидных половых гормонов, что позволило установить их роль в развитии экспериментальной эндотоксинемии. Важной частью работы является раздел, в котором оценивали исследовали лимфоидных органов и воспалительный ответ при введении липополисахарида животным обоего пола в отдаленные сроки

после хирургической кастрации, что позволило оценить влияние физиологических концентраций половых стероидов на течение системного воспалительного ответа. Достоинством работы является использование критерия информативности Кульбака для определения значимости патоморфологических и иммунных изменений в разных возрастных группах у крыс обоего пола и у кастрированных животных при системном воспалительном ответе, которая позволила автору установить патогенетическую роль низких физиологических возрастных и посткастрационных концентраций половых гормонов в развитии иммунного и воспалительного ответов при экспериментальной эндотоксинемии.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений, так как в работе последовательно и логично изложены задачи исследования, которые успешно решены с использованием комплекса современных методов, достаточным объемом данных для каждой экспериментальной группы и количеством групп сравнения, адекватным применением методов статистического анализа, критической оценкой полученных результатов при сравнении их с данными современной литературы. Сформулированные автором выводы достоверны и логически следуют из результатов, полученных в ходе исследования.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные автором данные по половым и возрастным различиям морфофункциональных изменений иммунной системы и воспалительного ответа при экспериментальной эндотоксинемии являются фундаментальными, так как установленные закономерности половых и возрастных различий воспалительных и иммунных реакций послужат основой для разработки новых подходов к эффективной профилактике и персонализированной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний с учетом возраста и пола.

Важное значение для клинических исследований имеет выявленная автором в эксперименте возрастная группа риска – препубертатный период, в котором течение системного воспалительного ответа наиболее тяжелое. В работе продемонстрировано, что у животных обоего пола в препубертатном возрастном периоде воспалительные изменения в органах-мишенях – печени и легких максимально выражены, что сочетается со снижением уровня продукции клетками селезенки ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α и ИФН- γ и числа Т-лимфоцитов в периферической крови, отражающих формирование вторичного иммунодефицитного состояния на фоне системного воспалительного ответа.

Представленные в работе экспериментальные данные об иммунопротекторном действии физиологических концентраций стероидных половых гормонов целесообразно учитывать в клинических исследованиях, так как они обосновывают необходимость разработки новых принципов индивидуального подхода к назначению иммуномодулирующих препаратов. Выявленное автором более тяжелое течение системного воспалительного ответа при хирургической кастрации самцов и самок крыс Вистар имеет важное значение при разработке новых подходов к профилактическим мероприятиям и терапии инфекционно-воспалительных заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре клеточной биологии и гистологии биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. Полученные данные о половых и возрастных различиях морфофункциональных изменений иммунной системы 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.

Личный вклад соискателя состоит в планировании исследования, моделировании эндотоксинемии и посткастрационного синдрома, проведении морфологического исследования и культуральных работ, количественного анализа гормонов и цитокинов методом ИФА, цитофлуориметрического исследования, статистического анализа полученных данных, обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций по выполненной работе.

Структура диссертации традиционная. Работа написана хорошим литературным языком, содержит высоко информативный графический материал, иллюстрирована микрофотографиями отличного качества.

Выводы диссертации соответствуют полученным результатам и задачам исследования. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

Результаты исследования в полном объеме опубликованы в 26 научных работах, из них 13 статей в журналах, рекомендуемых ВАК РФ.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Косыревой А.М. «Половые и возрастные различия морфофункциональных изменений иммунной системы и воспалительного ответа при экспериментальной эндотоксинемии», выполненная при консультации д.м.н. профессора Макаровой О.В., является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное научное достижение в области изучения половых и возрастных иммуноморфологических особенностей системного воспалительного ответа при экспериментальной эндотоксинемии.

Результаты диссертационного исследования имеют большое научно-практическое значение для клеточной биологии, цитологии и гистологии, иммунологии, патологической анатомии и инфекционных болезней.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов работа Косыревой А.М. 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, представленным на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, а автор заслуживает присвоения искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера (протокол № 7 от 17 сентября 2018 года).

Профессор кафедры
гистологии, эмбриологии и цитологии
лечебного факультета ФГБОУ ВО
«Пермский государственный медицинский
университет имени академика Е.А. Вагнера МЗ РФ»
д.м.н. профессор, специальность
03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология
614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д.26
+7 (342) 217-20-20
natalitsa@yandex.ru

Н.П. Логинова

