

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, доцента Галеевой Эльвиры Науфатовны
на диссертационную работу Косыревой Анны Михайловны
«Половые и возрастные различия морффункциональных 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 темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Косыревой Анны Михайловны посвящена изучению половых и возрастных изменений иммунной системы и воспалительного ответа при экспериментальной эндотоксинемии. Проведение исследований на лабораторных грызунах позволяет наиболее подробно и тщательно изучить морффункциональные изменения иммунной системы и особенности воспалительного ответа в зависимости от пола и периода постнатального онтогенеза. Выбранная диссидентом модель системного воспалительного ответа, индуцированного липополисахаридом (ЛПС), является наиболее адекватной и поэтому часто используется в экспериментах при изучении общих закономерностей системных проявлений воспалительных реакций разной тяжести.

Актуальность темы не вызывает сомнений, так как большинство работ по изучению половых различий морффункционального состояния иммунной системы у людей и животных в норме и при различных заболеваниях касаются, в основном, периода половой зрелости, тогда как подобные исследования, проведенные в другие возрастные периоды, в литературе немногочисленны и фрагментарны. Необходимость проведения исследований половых и возрастных различий системных воспалительных реакций и морффункционального состояния иммунной системы определяется тем выявление фундаментальных закономерностей, лежащих в основе инфекционных и воспалительных заболеваний, позволяют разработать новые подходы к их эффективной профилактике и персонализированной терапии с учетом возраста и пола.

Научная новизна полученных результатов

Автором впервые подробно охарактеризованы и систематизированы возрастные и половые морфофункциональные различия иммунной системы и особенности воспалительных реакций в органах-мишениях – легких и печени.

Впервые установлено, что во всех возрастных группах у самцов крыс Вистар по сравнению с самками воспалительные изменения в органах-мишениях более выражены. При этом как у самцов, так и у самок наиболее выраженные воспалительные экссудативно-альтеративные изменения отмечены на фоне низких концентраций половых гормонов – в препубертатном периоде и в отдаленные сроки после хирургической кастрации. В период половой зрелости, в котором отмечается более высокое физиологические содержание половых гормонов, морфологические проявления воспалительного ответа менее выражены, в связи с чем автор делает вывод о протективном действии мужских и женских половых стероидов.

В работе впервые показано, что наличие и выраженность половых различий воспалительного и иммунного ответа, индуцированного введением липополисахарида, зависит от его дозы. Так, при введение высокой дозы липополисахарида половозрелым животным обоего пола половые различия нивелируются: как у самцов, так и у самок наблюдаются выраженные воспалительные изменения в органах-мишениях, что сопровождается развитием иммунодефицитного состояния. Тогда как при введении низкой дозы липополисахарида у самцов альтеративные изменения в легких и печени, эндотоксинемия и инволюция тимуса была более выражена, чем у самок.

Впервые представлены систематизированные данные о реакции иммунной системы у самцов и самок в ответ на введение разных доз ЛПС в различные периоды постнатального онтогенеза. В препубертатном и половозрелом периодах у самцов крыс развитие системного воспалительного ответа сопровождается более выраженной акцидентальной инволюцией тимуса, тогда как у новорожденных животных половых различий морфологических изменений в первичном органе лимфоидной системы выявлено не было. Введение высокой дозы липополисахарида новорожденным крысам обоего пола приводило к гиперплазии белой пульпы селезенки, в то время как у половозрелых самок и самцов выявлено

«опустошение» Т-зоны – ПАЛМ и гиперплазия лимфоидных узелков селезенки, более выраженное у самок.

Теоретическая и практическая значимость

Диссертационная работа Косяревой Анны Михайловны имеет большую научно-практическую значимость. Диссидентом выявлены общие закономерности половых и возрастных различий воспалительных реакций и морфофункциональных изменений органов иммунной системы при экспериментальной эндотоксинемии. Показано, что выраженностъ воспалительного ответа зависит от содержания половых гормонов, концентрация которых различается у особей разного пола, а также меняется с возрастом. В ответ на введение липополисахарида выявлены морфофункциональные изменения иммунной системы, сила и направленность которых зависит от пола, периода постнатального онтогенеза и опосредует тяжесть течения воспалительного процесса. Это следует учитывать при разработке новых подходов к эффективной профилактике и персонализированной терапии воспалительных заболеваний, сопровождающихся системным воспалительным ответом.

Исходя из полученных автором экспериментальных данных с учетом общих закономерностей развития воспалительных процессов у млекопитающих можно предположить, что группой риска тяжелого течения и неблагоприятного прогноза инфекционно-воспалительных заболеваний у лиц обоего пола является препубертатный период.

Автором доказано иммунопротекторное действие физиологических концентраций половых гормонов. Снижение их содержания в результате хирургической кастрации усугубляет течение системного воспалительного ответа как у орхиэктомированных самцов, так и у овариэктомированных самок. Полученные данные необходимо учитывать при разработке новых подходов к профилактическим мероприятиям и терапии инфекционно-воспалительных заболеваний у лиц с низким содержанием половых гормонов, в частности у пожилых и старых людей.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Степень достоверности результатов подтверждается достаточным количеством экспериментальных животных, большим числом наблюдений в группах и адекватными группами сравнения. Для решения поставленных задач автор использовал комплекс современных методов исследования, в том числе проточную цитофлуориметрию, иммуноферментный и биохимический анализ. Все поставленные задачи решены, выводы обоснованы. Статистический анализ данных проведен корректно с применением целесообразных методов обработки информации и статистики. Одним из достоинств работы является использование критерия информативности Кульбака, позволяющего оценить градацию значимости определяемых показателей патоморфологических и иммунных изменений у крыс обоего пола в разных возрастных группах и у кастрированных животных при системном воспалительном ответе. Полученные результаты диссертантом обсуждены и проанализированы с учетом современной зарубежной и отечественной литературы. Научные положения, выводы и рекомендации логично вытекают из обсуждения и не противоречат полученным результатам.

Личное участие автора заключалось в планировании и проведении исследования, статистической обработке, обобщении и анализе полученных результатов, подготовке публикаций.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Результаты, полученные автором, используются в учебном процессе на кафедре клеточной биологии и гистологии биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. Кроме того, они могут быть использованы для разработки новых доказательных подходов к доклинической оценке эффективности противовоспалительных и иммунотропных лекарственных препаратов с учетом половых и возрастных особенностей. Полученные данные следует включить в программы преподавания на кафедрах биологических и медицинских вузов.

Общая оценка диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 508 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследования, обсуждения полученных результатов исследования, заключения, выводов и списка литературы.

Представленный развернутый анализ литературных данных отечественных и зарубежных исследователей, свидетельствует о целостном представлении исследуемой проблемы (глава 1), подробно описаны материалы и методы исследования (глава 2). Детально представлены результаты собственного исследования, с обсуждением результатов и кратким их обобщением. Полученные данные корректно обработаны и обсуждены, отражают содержание научной новизны, теоретической и практической значимости исследования (главы 3-9). В работе представлено достаточное количество качественных микрофотографий, рисунков, графиков и уникальных таблиц (122 рисунка и 185 таблиц) убедительно иллюстрирующих полученные результаты и существенно облегчающих восприятие излагаемого материала. Заключают диссертацию достоверные и соответствующие полученным результатам и задачам исследования выводы и заключение (глава 10) диссертации. Список использованной литературы включает 650 источников (33 отечественных и 617 зарубежных), который свидетельствует о современном и глубоком освещении автором изучаемой проблемы.

Диссертация написана хорошим литературным языком, с использованием современной международной терминологии. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 03.03.04 - клеточная биология, цитология, гистология согласно пунктам 5, 6. Результаты исследования в полной мере опубликованы в 26 научных работах, из них 13 публикаций в журналах, рекомендуемых ВАК РФ.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет, однако следует указать на ряд стилистических и технического плана ошибок (425 стр. рукописи без текста и иллюстраций), иногда встречаются неточные обороты, такие как «органы иммунной системы».

Осталось несколько неясным, диссертационное исследование проводились на нелинейных, либо линейных животных, учитывалось ли влияние ряда внешних факторов (время года, температура, влажность, освещенность и кратность воздухообмена помещения, состав подстила, загрязненность помещения ксенобиотиками, состава корма, времени кормления и др.). Какие классификации, признаки взяты за основу возрастной периодизации животных, использованных в исследовании, не указаны примерные характеристики каждого периода и возраста крыс. Проводилось ли макромикроскопическое исследование органов, использованных в работе у контрольных групп животных и после введения ЛПС? Проводился ли расчет массовых коэффициентов исследуемых органов?

Однако, высказанные замечания не снижают значимости результатов диссертационного исследования и не влияют на общую положительную оценку представленной работы.

Заключение

Диссертация Косыревой Анны Михайловны является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно трактовать как крупное научное достижение в области гистологии, иммунологии, клеточной биологии, цитологии, патологической анатомии- охарактеризованы половые и возрастные различия морфофункциональных изменений иммунной системы и воспалительного ответа при экспериментальной эндотоксинемии.

Результаты диссертационного исследования имеют большое теоретическое и практического значение для гистологии, иммунологии, клеточной биологии, цитологии, патологической анатомии.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов работа Косыревой А.М. соответствует требованиямпп.9 - 14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 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 сам автор заслуживает

присвоения искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры анатомии человека
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Оренбургский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук,
специальность 14.03.01 - анатомия человека, доцент

Э.Н. Галеева

Служебный адрес и телефон:

460000, РФ, Оренбургская область,
г. Оренбург, ул. Советская, 6
8 (3532) 50-06-06
orgma@esoo.ru

Подпись Э.Н. Галеевой заверяю

