

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора С.В.Машак

на диссертацию А.М.Абдаловой «Суточная динамика клеточного состава лимфатических узлов и хронозависимые эффекты интерферона-гамма в норме и при экспериментальном эндометрите» по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология (медицинские науки), представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Неспецифические воспалительные заболевания внутренних половых органов занимают ведущее место в структуре гинекологической патологии и возникают преимущественно в молодом возрасте. Во всех странах мира в последние годы отмечено повышение заболеваемости воспалением придатков матки в общей популяции женщин репродуктивного возраста. У 47% женщин отмечается нарушение менструально-овариального цикла; первичное бесплодие – у 20% и вторичное – у 11% обследованных.

Воспалительные заболевания женских половых органов сопровождаются нарушениями клеточного и гуморального звеньев иммунной системы организма. Показано, что при воспалительных гинекологических заболеваниях изменения клеточного иммунитета выражаются в снижении содержания лимфоцитов в крови, в снижении количества Т- и В- лимфоцитов, а также одной или нескольких субпопуляций Т-лимфоцитов, в нарушении функционального состояния Т-лимфоцитов. Особенно ярко это проявляется при развитии хронического воспаления.

Пул иммунокомпетентных клеток, локализующихся непосредственно в тканях половых органов, в регионарных лимфатических узлах обеспечивает клеточные и гуморальные иммунные реакции в области проникновения антигена и развертывания воспалительной реакции. Недостаточность как местных, так и системных иммунных реакций приводит к хронизации и рецидивам воспалительного процесса, его резистентности к терапии. Кроме того, антибиотики, применение которых необходимо в лечении вышеуказанных заболеваний, сами по себе вызывают иммуносупрессию, что негативно сказывается на прогнозе исхода заболевания. В связи с этим актуальным является разработка целенаправленных методов иммунокоррекции при лечении воспалительных гинекологических заболеваний. Одним из таких методов является применение цитокинов – полипептидных регуляторных молекул, которые вырабатываются клетками иммунной системы в процессе иммунного ответа и воспалительной реакции. Цитокины, в частности, интерферон-гамма показали высокую эффективность в лечении воспалительных процессов вплоть до септических состояний,

однако есть определенные ограничения для их широкого применения в клинике. Это частое развитие побочных эффектов, сложность в подборе необходимой дозы, трудности в прогнозировании их лечебного действия. Поэтому актуальной является разработка схем использования интерферона-гамма, лишенных этих недостатков.

Хронотерапевтический метод применения гамма-интерферона является перспективным с нескольких точек зрения. Во-первых, при данном методе обеспечивается введение цитокина в то время суток, когда в крови, лимфоидных органах и тканях находится наибольшее количество его клеток-мишеней, или на лимфоцитах присутствует максимальное количество рецепторов к данному цитокину. Во-вторых, цитокин может использоваться в том суточном режиме, в котором происходит его эндогенная продукция в организме («имитационный режим»). И, в-третьих, цитокин может применяться в то время суток, когда выраженность его побочных эффектов минимальна. Однако это направление на настоящий момент очень слабо разработано. Таким образом, актуальность предпринятого А.М.Абдаловой исследования не вызывает сомнения.

Во введении к диссертации А.М.Абдалова убедительно обосновывает актуальность и значимость своего исследования, четко формулирует цель, задачи и положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы свидетельствует об эрудиции автора, способности к анализу и собственной интерпретации литературных данных, формированию на этой основе оригинального направления собственных исследований.

В главе «Материал и методы» подробно описаны использованные автором методики, выбор которых логично вытекает из поставленных целей и задач. Методическое обеспечение работы соответствует **современному** уровню исследований. Обращает на себя внимание тщательно продуманный план экспериментов, наличие необходимых контролей, грамотная статистическая обработка результатов. Все это вместе с достаточным количеством наблюдений обуславливает несомненную **достоверность** полученных данных и их интерпретации.

В диссертации А.М.Абдаловой получены **новые данные** о клеточных реакциях регионарных лимфатических узлов и тканей эндометрия крыс-самок в модели воспаления внутренних половых органов у самок крыс на разных этапах его развития и при различных суточных схемах применения гамма-интерферона.

1. Получены ранее неизвестные данные о характере суточной временной организации морфофункциональных характеристик клеток регионарных к матке лимфоузлов у самок крыс в норме и при экспериментальном эндометрите.

2. Впервые определено влияние различных суточных режимов введения ИФН-гамма на морфофункциональные показатели клеток лимфоузлов, регионарных к органам репродуктивной системы, у самок крыс при эндометрите.

3. Получены новые сведения о зависимости эффектов гамма-ИФН от исходного состояния клеточного пула лимфатических узлов в момент введения цитокина.

Автором показано, что применение гамма-интерферона в соответствии с принципом хронотерапии (в вечернее время суток) оказывает наиболее выраженное корригирующее действие на количественный состав клеточных элементов, инфильтрирующий ткани очага воспаления (эндометрия), и на количество лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, плазматических клеток в регионарных лимфоузлах, что ассоциируется с более благоприятным исходом воспалительного процесса. Предполагается, что это происходит в связи с тем, что в вечернее время в лимфатических узлах повышено количество макрофагов и CD8+ лимфоцитов, являющихся клетками-мишенями для гамма-интерферона.

Обсуждение полученных результатов написано с привлечением современных данных литературы, причем обсуждены сведения, свидетельствующие как в пользу выдвинутой автором концепции, так и находящиеся в противоречии с ней. Всесторонний взгляд на полученные данные позволил автору убедительно обосновать свою позицию.

Настоящая работа вносит существенный вклад в понимание функциональной морфологии иммунной и лимфатической систем, как единого комплекса, осуществляющего защитные реакции против инфекционного агента и принимающего непосредственное участие в патогенезе воспаления. Практическая значимость исследования заключается в обосновании хронотерапевтического принципа применения гамма-интерферона, за счет чего значительно повышается эффективность коррекции воспаления. Эти данные создают основу для разработки методов применения интерфероновой хронотерапии воспалительных гинекологических заболеваний в клинике.

Результаты диссертационной работы внедрены в преподавательскую и научную практику кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии им. проф. М.Я. Субботина и используются в процессе обучения студентов, ординаторов и слушателей курсов повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, а также в научных исследованиях и консультативной деятельности сотрудников кафедры.

Вопросы.

1. Почему использовался гамма-интерферон в модели воспаления, вызванного бактериальным агентом? Ведь известно, что данный препарат имеет выраженную противовирусную активность.

2. Почему исследовался гамма-интерферон, а не альфа, или бета?

Замечания

Встречаются немногочисленные орфографические и стилистические ошибки.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, ее основных положений и выводов.

По материалам диссертации издано 9 печатных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования материалов диссертационных исследований, из них 3 – входящих в базу Web of Science, 1 – входящий в базу SCOPUS и 1 – входящий в базу РИНЦ; 4 – в виде тезисов докладов. Все результаты и положения диссертационного исследования полностью отражены в публикациях.

Апробация работы. Материалы диссертации обсуждены на III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов», Новосибирск, 7–9 ноября 2007 года, Объединенном иммунологическом форуме Санкт-Петербург, 30 июня – 5 июля 2008, II Санкт-Петербургском лимфологическом форуме. Лимфология XXI века: новые подходы и актуальные исследования 10–11 октября 2019 г., Девятой всероссийской научно-практической конференция с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов», Новосибирск, 22 – 24 сентября 2020 г, BGRS/SB-2020: 12th International Multiconference “Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology”, 06–10 July 2020, Novosibirsk, Russia.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Диссертация А.М.Абдаловой «Суточная динамика клеточного состава лимфатических узлов и хронозависимые эффекты интерферона-гамма в норме и при экспериментальном эндометрите» по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология (медицинские науки) является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством д.м.н., профессора А.В.Шурлыгиной, в которой содержится решение актуальной научной задачи – установление особенностей суточных вариаций клеточного состава регионарных к матке лимфоузлов и влияния на него гамма-интерферона, введенного в разное время суток. Исследование представляет значительный интерес для клеточной биологии, цитологии, гистологии, патофизиологии, акушерства и гинекологии. Диссертация полностью соответствует требованиям требованиям ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой

степени кандидата наук (п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в редакциях постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168), а соискатель А.М.Абдалова достойна присуждения ей ученой степени кандидата медицинских наук.

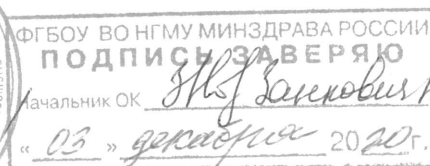
Официальный оппонент:

профессор кафедры гистологии, эмбриологии
и цитологии им. проф. М.Я. Субботина
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор



С.В.Машак

Подпись С.В.Машак заверяю
М.П.



ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России.
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, тел.: +7 (383) 222-32-04, сайт <http://ngmu.ru/> e-mail: rector@ngmu.ru