

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

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

**Актуальность работы.** В последнее время интенсивно ведутся исследования по выяснению механизмов действия и возможностей клинического использования цитокинов. Цитокиновый паттерн, баланс цитокинов определяют, как характер и интенсивность иммунного ответа, процессы пролиферации, дифференцировки клеток в кроветворной и иммунной системах, так и межсистемные функциональные взаимодействия. Интерферон-гамма (ИФН- $\gamma$ ) продуцируется рядом клеток в иммунной системе и ЦНС, регулирует на периферии преимущественно Т-клеточные иммунные реакции, обладает противовирусной активностью, усиливает цитотоксичность макрофагов и NK-клеток, индуцирует экспрессию антигенов I и II класса главного комплекса гистосовместимости. При бактериальных инфекциях повышенная активность Т-хелперов 1 типа и продукция ими ИФН- $\gamma$  коррелирует с формированием иммунного ответа на антиген и благоприятным течением заболевания. Введение ИФН- $\gamma$  подавляет воспалительную и аллергическую реакции, отменяет иммуносупрессивное состояние, которое возникает при затяжном течении воспалительного процесса. При этом, анализ использования данного цитокина в клинической практике, наряду с высокой эффективностью, показал высокую степень риска развития нежелательных побочных реакций, непредсказуемость отдаленных последствий, трудность прогнозирования и контроля реакции организма на цитокиновую терапию. В силу чего, актуальным становится вопрос о поиске и разработке более эффективных и безопасных схем применения цитокинов, и ИФН- $\gamma$ , в

частности, в клинике. К таким методам можно отнести метод хронотерапии. Следует отметить, что для целого ряда лечебных воздействий показаны преимущества хронотерапии, состоящие в возможности снижения (а при необходимости и повышения) дозы препарата, повышения эффективности и минимизации побочных эффектов. Однако, проблема хронокоррекции нарушений функциональной активности клеток иммунной системы и хроноэффективности иммуномодулирующих препаратов на сегодняшний день мало изучена. Существуют данные о том, что продукция ИФН- $\gamma$ , экспрессия его рецепторов на иммунокомпетентных клетках, равно как и количество клеток-мишеней, подчиняется суточному ритму, что может определять эффективность экзогенного ИФН- $\gamma$ , введенного в разное время суточного цикла.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа А.М. Абдаловой целью которой явилось изучение количественных перестроек клеточного состава регионарных к матке лимфоузлов и эндометрия у самок крыс при введении интерферона-гамма в разное время суток в норме и при экспериментальном эндометрите, представляет собой крайне своевременное и актуальное исследование.

Актуальность исследования определяется также наблюдаемой в настоящее время тенденцией к генерализации и хронизации воспалительных процессов, развитием серьезнейших патоморфологических изменений в пораженных тканях, вовлечением в патологический процесс иммунной, нервной, эндокринной, репродуктивной и других систем организма. Исследования в данной области будут способствовать углублению знаний о механизмах цитокиновой иммунорегуляции и разработке оптимизированных хронотерапевтических схем применения цитокина.

**Соответствие темы диссертации научной специальности.** Тема диссертационной работы Абдаловой А.М. соответствует заявленной специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология (согласно паспорту ВАК: «область науки, занимающаяся исследованием

происхождения, строения, развития, функционирования клеток и тканей, их взаимодействия в процессе жизнедеятельности организма как в норме, так и при различных патологических нарушениях»).

**Оценка содержания работы.** Диссертационная работа имеет традиционную структуру: состоит из введения, литературного обзора, описания материала и методов исследования, собственных результатов, обсуждения, выводов, списка сокращений и списка использованной литературы. Материал диссертации изложен на 118 страницах машинописного текста, проиллюстрированного 19 таблицами и 10 рисунками. Библиографический указатель включает 76 отечественных и 159 зарубежных источников.

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

Глава 1, посвященная *обзору литературы* по теме исследования, изложена на 36 страницах и состоит из четырех основных разделов. В данной главе автор приводит имеющиеся на сегодняшний день сведения о существовании суточных биоритмов продукции цитокинов клетками иммунной системы в норме и при патологии, цитокиновой регуляции функционального состояния клеток иммунной системы, роли ИФН- $\gamma$ , а также других цитокинов в иммунопатологических процессах, хронофармакологии ИФН- $\gamma$ . Существенное место в литературном обзоре уделено воспалительным заболеваниям матки и придатков, понятию лимфатического региона, так как именно на этой модели проведено исследование, а также имеющимся сведениям о применении ИФН- $\gamma$  и препаратов на его основе в лечении воспалительных заболеваний с описанием возможных осложнений интерферонотерапии. Обзор написан хорошим литературным языком, легко и с интересом читается; процитировано более 150 источников, в том числе больше половины иностранных, что свидетельствует об эрудиции А.М. Абдаловой в исследуемой проблеме и ее способности к анализу и

интерпретации литературных данных. Анализируя литературные сведения, автор обосновывает актуальность и новизну проведенного исследования.

В главе *«Материал и методы»* дана характеристика экспериментальных животных, подробно описаны дизайн исследования и использованные автором методики, выбор которых логично вытекает из поставленных задач. Методическое обеспечение работы соответствует современному уровню исследований. Для обработки полученных данных автором применены адекватные методы статистического анализа.

Глава *«Результаты собственных исследований»* изложена на 28 страницах, включает три основных раздела, где приведено подробное описание полученных автором данных. Исследованы суточные вариации клеточного состава лимфатических узлов у интактных самок крыс и при экспериментальном эндометрите; влияние воспаления на клеточный состав лейкоцитарного инфильтрата эндометрия и регионарных к матке лимфатических узлов; влияние различных (утреннего и вечернего) суточных режимов введения ИФН- $\gamma$  на клеточный состав эндометрия и регионарных к матке лимфатических узлов у самок крыс в норме и при экспериментальном эндометрите. Глава иллюстрирована таблицами и микрофотографиями, что значительно облегчает восприятие обширного материала. В целом, проведен большой объем экспериментальных исследований на современном методологическом и методическом уровнях, что позволило Абдаловой А.М. решить сформулированные задачи в рамках поставленной в работе цели.

Представленные в диссертации результаты обладают несомненной **научной новизной**. Так, получены новые данные о наличии у самок крыс в регионарных к органам репродуктивной системы лимфатических узлах суточной временной организации количественного состава клеток и выявлены ее нарушения при экспериментальном эндометрите. На модели эндометрита впервые показаны различные эффекты введения ИФН- $\gamma$  на морфофункциональные показатели клеток иммунной системы, определяемые временем введения цитокина и соотношением различных типов

иммунокомпетентных клеток в регионарных лимфоузлах и тканях очага воспаления в момент воздействия. Установлено, что при инфекционно-воспалительном процессе в эндометрии у крыс более эффективным является вечерний режим введения ИФН- $\gamma$ , что обусловлено повышенным количеством клеток-мишеней для данного цитокина в регионарных к матке лимфоузлах.

*Обсуждение* полученных результатов проведено корректно, с привлечением современных литературных данных, что свидетельствует об умении автора анализировать собственные данные и сопоставлять выявленные им факты с уже имеющимися в научной литературе сведениями.

*Заключение*, резюмируя представленные результаты, с достаточной полнотой отражает суть диссертационной работы и свидетельствует о достижении поставленной цели исследования.

Диссертацию завершают 5 *выводов*, соответствующих задачам исследования и логично вытекающих из полученных результатов.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Научно-практическая значимость работы. Абдаловой А.М заключается в расширении и уточнении взглядов на иммунорегуляторную роль ИФН- $\gamma$  с учетом фактора времени. Полученные данные о хроноэффективности ИФН- $\gamma$  создают экспериментально-теоретическую базу для разработки целенаправленных схем интерфероновой хроноиммунокоррекции при хронических воспалительных заболеваниях матки и придатков. 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.

**Степень обоснованности и достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации.** Достоверность представленных в диссертации Абдаловой А.М. результатов не вызывает

сомнений; методическое обеспечение работы находится на уровне современных мировых исследований в этой области. Выбор методов обоснован целью, соответствует задачам, поставленным автором, и в оптимальной мере служит их решению, равно как и достижению цели. Анализ эмпирических данных осуществлялся посредством адекватных методов математической статистики. Все 3 положения, выносимые на защиту, и выводы диссертации четко сформулированы и полностью обоснованы полученными результатами в соответствии с поставленными целью и задачами. Основные результаты диссертации представлены на всероссийских, международных и зарубежных конференциях; опубликованы в 9 печатных работах, 5 из которых представлены в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 4 статьи в журналах, индексируемых в базах Web of Science и Scopus.

Содержание работы с достаточной полнотой отражено в автореферате.

Принципиальных замечаний к диссертации нет. Незначительные недочеты, ни в коей мере не умаляющие достоинств работы, присутствуют в оформлении, в частности: небольшое количество орфографических и стилистических ошибок, отсутствие в подписях к таблицам, отражающим полученные результаты, указаний на количество использованных в данном конкретном исследовании экспериментальных животных, а также использование двойной аббревиатуры (например, в тексте диссертации фактор некроза опухоли обозначается и как ФНО, и как TNF).

При прочтении диссертации возник ряд вопросов, имеющих дискуссионный характер:

1. В используемой модели эндометрита возможно ли самостоятельное купирование воспалительного процесса; если возможно, то на какие сутки, и как это соотносится с противовоспалительным эффектом экзогенного ИФН- $\gamma$ ?

2. Чем обусловлен выбор клеточных популяций (CD8, макрофаги, нейтрофилы, CD25+ лимфоциты) для исследования?
3. Принимая во внимание наличие двух пиков (утреннего и вечернего) эндогенной продукции ИФН- $\gamma$ , введения цитокина проводились в соответствующее время суток. При этом забой животных для регистрации исследуемых показателей осуществлялся в утреннее время; чем обоснован выбор временной точки для оценки хронобиологических эффектов экзогенного ИФН- $\gamma$  в динамике развития воспалительного процесса в эндометрии?
4. Чем обусловлен выбор исключительно осеннего периода (октябрь – ноябрь) для проведения экспериментальных исследований? Как, по предположению автора, будет соотноситься хроноэффективность ИФН- $\gamma$  при эндометрите, при введении цитокина в другие сезонные периоды с полученными результатами?

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Абдаловой А.М. «Суточная динамика клеточного состава лимфатических узлов и хронозависимые эффекты интерферона-гамма в норме и при экспериментальном эндометрите», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Шурлыгиной Анны Вениаминовны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – хронозависимости эффектов ИФН-гамма на клеточный состав регионарных к матке лимфоузлов при экспериментальном эндометрите у крыс. Исследование представляет значительный интерес для клеточной биологии, цитологии, гистологии, патофизиологии, акушерства и гинекологии.

По актуальности, научной новизне и теоретической и практической значимости, объему и методическому уровню исследований, обоснованности научных положений и выводов, полноте освещения материалов в рецензируемых научных изданиях работа полностью соответствует 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 с изм. от 26.05.2020), а соискатель Абдалова А.М. достойна присуждения ей ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

зав. лабораторией нейроиммунологии,

главный научный сотрудник НИИФКИ

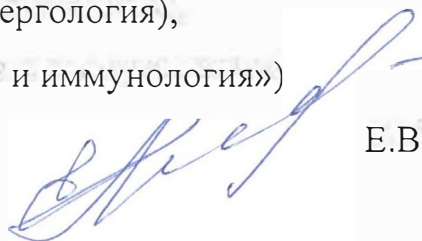
доктор медицинских наук

(по специальности

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология),

доцент (по специальности «Аллергология и иммунология»)

e mail: [evgeniya.markova@mail.ru](mailto:evgeniya.markova@mail.ru).



Е.В. Маркова

1 декабря 2020 года.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии (НИИФКИ). Почтовый адрес: 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.

Телефон: +7(383) 222-26-74; факс: +7 (383) 222-70-28;

сайт <https://niikim.ru>; e-mail: [niiki01@online.nsk.su](mailto:niiki01@online.nsk.su)

Подпись Е.В. Марковой заверяю

Ученый секретарь НИИФКИ

к.б.н.

*02.12.2020*



Е. Д. Гаврилова