

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Постоваловой Екатерины Андреевны
«Морфофункциональные изменения иммунной системы при
экспериментальном язвенном колите», представленную на соискание ученой
степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 –
«клеточная биология, цитология, гистология».

Актуальность темы диссертации

Тема диссертационного исследования Постоваловой Е.А. несомненно актуальна, так как она посвящена недостаточно изученной проблеме – экспериментальному исследованию структурных и функциональных изменений иммунной системы во взаимосвязи с воспалительным процессом при остром и хроническом язвенном колите. Язвенный колит – широко распространенное среди населения развитых стран воспалительное заболевание неизвестной этиологии с хроническим рецидивирующим течением. Частота встречаемости язвенного колита в последние 20 лет возросла в 15 раз, а у 20% больных на фоне длительного течения хронического воспалительного процесса развивается колоректальный рак. Язвенный колит – многофакторное заболевание, в развитии которого ключевую роль играют иммунологические нарушения, которые характеризуются изменением баланса продукции про- и противовоспалительных цитокинов, факторов роста, а также соотношения субпопуляций Т-эффекторных и Т-регуляторных лимфоцитов. Регуляторные Т-лимфоциты ограничивают Т-клеточный ответ на собственные антигены в слизистой оболочке кишечника, поэтому исследование изменений их количества в разных компартментах иммунной системы необходимо для более глубокого понимания их роли в развитии воспалительных процессов.

В последнее десятилетие в связи с расширением представлений об иммунологических механизмах толерантности возобновился интерес к изучению морфологических изменений центрального органа иммунной системы тимуса, в частности его эпителиальных клеток во взаимосвязи с системными проявлениями иммунологических нарушений, выявляемых при исследовании периферической крови.

Острые и хронические воспалительные, инфекционные, вирусные и опухолевые заболевания сопровождаются развитием вторичных иммунодефицитных состояний и структурно-функциональных изменений лимфоидных органов: в тимусе – акцидентальной инволюцией, в лимфатических узлах – гиперплазией, атрофией и синусными реакциями, в селезёнке – гиперплазией и атрофией белой пульпы.

Однако, имеющиеся в литературе данные о морфологических изменениях центральных и периферических лимфоидных органов при воспалительных заболеваниях и, в частности, при язвенном колите фрагментарны и не соотнесены с субпопуляционным составом лимфоцитов периферической крови и очага воспаления и формой вторичного иммунодефицитного состояния.

Достоверность и новизна результатов и выводов диссертационной работы

Достоверность результатов и выводов обусловлена репрезентативностью экспериментальных групп, значительным объемом данных для каждой группы, использованием современных методов исследования, воспроизводимостью результатов при повторении экспериментов, наличием адекватных контрольных групп, количественным анализом показателей, корректной статистической обработкой цифровых данных, критической оценкой результатов исследования в сравнении с данными современной научной литературы. Работа документирована 24 таблицами и 89 рисунками, в т.ч. микрофотографиями высокого качества.

Впервые проведено масштабное комплексное исследование морфологических изменений тимуса и периферических лимфоидных органов во взаимосвязи с нарушениями субпопуляционного состава лимфоцитов в них, периферической крови и очаге воспаления. Автором впервые охарактеризованы морфофункциональные изменения тимуса при разных формах вторичных иммунодефицитных состояний.

Установлено, что при экспериментальном остром катарально-язвенном колите развивается транзиторный вторичный иммунодефицит,

характеризующийся умеренной острой акцидентальной инволюцией тимуса со снижением в нем числа Т-лимфоцитов за счет их гибели и миграции в очаг воспаления, увеличением содержания в тимусе дендритных клеток, гиперплазией и синусными реакциями лимфатических узлов.

В исследовании установлено, что при тяжелом остром фибринозно-язвенном колите выявлен декомпенсированный вторичный иммунодефицит: выраженная острая акцидентальная инволюция тимуса со снижением количества Т- и В-лимфоцитов преимущественно за счет их гибели, гиперплазией эпителиальных клеток мозгового вещества; резкая редукция белой пульпы селезенки; гиперплазия и синусные реакции лимфатических узлов, нарушения баланса субпопуляций лимфоцитов с повышением количества иммуносупрессорных регуляторных Т-лимфоцитов.

Показано, что при хроническом язвенном колите в разные сроки его развития формируется компенсированный вторичный иммунодефицит, в тимусе наблюдается гиперплазия коркового вещества и мозговых эпителиальных клеток; гиперплазия Т-зоны селезенки и функциональных зон лимфатических узлов.

Разработанные модели вторичного иммунодефицитного состояния при остром и хроническом язвенном колите – транзиторного, компенсированного и декомпенсированного, целесообразно использовать для изучения иммунных механизмов инфекционно-воспалительных заболеваний у человека и доклинической оценки эффективности иммунотропных лекарственных средств.

Ценность полученных в работе результатов для науки и практики

В результате исследования, проведенного на молекулярном, клеточном и тканевом и системном уровнях, впервые охарактеризованы морфофункциональные изменения лимфоидных органов при экспериментальном язвенном колите. Полученные автором оригинальные экспериментальные данные являются приоритетными и расширяют существующие представления о механизмах иммунологических нарушений

при разной тяжести острого и в разные сроки развития хронического язвенного колита. Разработанные модели вторичного иммунодефицитного состояния при остром и хроническом язвенном колите – транзиторного, компенсированного и декомпенсированного, целесообразно использовать для изучения механизмов иммунных нарушений этого и других инфекционно-воспалительных заболеваний у человека и доклинической оценки эффективности иммунотропных лекарственных препаратов.

Содержание диссертации

Диссертационная работа написана по традиционному плану и состоит из разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, выводы, список используемых сокращений и список литературы. Обзор литературы включает 184 работы, из которых около 20% опубликованы за последние 5 лет, в т.ч. 8 - в 2017-2018 гг.

Обзор посвящен общим сведениям о строении и функционировании центрального (тимуса) и периферических лимфоидных органов, язвенному колиту и общим сведениям, касающимся вторичных иммунодефицитных состояний. Он высоко информативен, раскрывает современное состояние проблемы и вопросы, остающиеся не изученными до настоящего времени, что логично подводит к цели и задачам работы.

Материал и методы работы адекватны цели и задачам исследования, описаны полно и детально. Е.А. Постовалова продемонстрировала владение широким арсеналом современных методов исследования в области гистологии и клеточной биологии, таких как гистохимические и иммуногистохимические методы, хромогенный LAL тест для определения уровня эндотоксина, выделение клеток из тимуса, брыжеечных лимфатических узлов и стенки ободочной кишки, проточная цитофлуориметрия.

Результаты диссертации представлены в 2 разделах, посвященных морфофункциональным изменениям органов иммунной системы при остром язвенном колите разной тяжести и при хроническом язвенном колите в

разные сроки его развития. Изложенные результаты полностью отражают логику исследования, они подробные и развернутые.

Обсуждение полученных данных свидетельствует о том, что автор является высококвалифицированным научным исследователем в области изучаемой проблемы.

Выводы диссертации четкие, конкретные и полностью основаны на полученных автором данных.

Опубликование

По результатам работы опубликовано 5 статей, из них 2 статьи в журналах, индексируемых в Web of Science; 1 – в журнале, индексируемом в Scopus; 1 – в журнале, индексируемом в РИНЦ; 1 статья в зарубежном журнале, индексируемом в Google Scholar; из них 3 статьи, опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности. Результаты работы были представлены на 8 всероссийских и международных конференций.

Содержание автореферата в полном объеме отражает основные положения, результаты, выводы диссертации.

Замечания. Работа написана грамотным литературным языком, однако имеются отдельные стилистические неточности и опечатки. В качестве примера таких неточностей можно указать на фразу в разделе АКТУАЛЬНОСТЬ в автореферате. Так, автор пишет «Решение этой задачи у человека затруднено, поэтому проведение этих исследований возможно только на экспериментальном материале». Уместнее использовать другое выражение: «Решение этой задачи у человека затруднено, поэтому проведение этих исследований возможно только с использованием животных моделей».

Заключение

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация Е.А. Постоваловой «Морфофункциональные изменения иммунной системы при экспериментальном язвенном колите» отвечает требованиям, установленным

Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.03.04 – «клеточная биология, цитология, гистология» (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Постовалова Екатерина Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – «клеточная биология, цитология, гистология».

Официальный оппонент:

доктор биологических наук, профессор
главный научный сотрудник лаборатории механизмов рецепции
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Институт биофизики клетки» Российской академии наук
Новоселова Елена Григорьевна

Контактные данные:

тел.: +7 (4967) 73-05-19; +7 (4967) 33-05-09, e-mail: admin@icb.psn.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

03.01.04 - Биохимия

Адрес места работы:

142290, г.Пушино Московской области, ул. Институтская, д. 3
ФГБУН Институт биофизики клетки РАН,
лаборатории механизмов рецепции.
Тел.: +7 (4967) 73-05-19; +7 (4967) 33-05-09;
e-mail: admin@icb.psn.ru

Подпись сотрудника

ФГБУН Институт биофизики клетки РАН

Е. Г. Новоселовой удостоверяю:

Ученый секретарь

ФГБУН Институт биофизики клетки РАН,

кандидат биологических наук



К.С. Шавкунов