

## О Т З Ы В

на автореферат диссертации УНТ Дарьи Валерьевны на тему «Сократительная функция лимфатических сосудов и узлов при действии иммуномодуляторов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 03.03.01 – физиология.

Ключевая роль лимфатической системы в осуществлении иммунного ответа организма предопределяет важность понимания её функционирования для решения актуальных вопросов иммунологии и для разработки методов коррекции иммунного ответа при различных патологических процессах. Однако внимание исследователей сосредоточено, преимущественно, на изучении иммуногенеза, происходящего в лимфатическом узле, а вопрос о регуляции его транспортной функции остается изученным недостаточно. В то же время снижение или повышение скорости лимфотока как по лимфатическим сосудам, так и в самом узле приводит к изменению скорости доставки антигенов в лимфатические узлы и лимфоцитов по эфферентным сосудам в системный кровоток, а также к изменению времени представления антигена лимфоцитам в самом узле, что в значительной степени влияет на процесс развертывания иммунного ответа.

За последние десятилетия было убедительно показано, что транспорт лимфы осуществляется благодаря активным и пассивным движущим механизмам. Активный транспорт лимфы по лимфатическим сосудам осуществляется за счет сокращений гладких мышц стенки лимфангионов, а транспорт лимфы через узел - благодаря сократительной активности гладкомышечных клеток, расположенных преимущественно в его капсуле. Появление в очаге воспаления различных биологически активных веществ, накопление метаболитов и развивающиеся гипоксия приводят не только к изменению скорости лимфообразования, но и модулируют скорость лимфотока в этом регионе. Актуальность исследования цитокинов, образующихся при воспалении, таких как интерфероны и интерлейкины, на транспортную функцию лимфатических сосудов и узлов не вызывает сомнений. Не меньший интерес представляет исследование влияния на транспорт лимфы глюкокортикоидов, играющих важную роль в регуляции иммунного ответа и широко используемых в клинической практике.

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. Объектами исследования были брыжеечные сосуды и лимфатические узлы быков и крыс линии Wistar. В ходе экспериментов проводили регистрацию фазной и тонической активности препаратов. Использованные в работе

адекватные экспериментальные модели позволили решить поставленные диссертантом задачи и достичь цели исследования.

В результате проведенных экспериментов автором получены данные, свидетельствующие, что все использованные в ходе исследования интерфероны – IFN- $\alpha$ -2b, IFN- $\beta$ -1a и IFN- $\gamma$ , имели сходные ингибирующие влияния на сократительную активность лимфатических сосудов, которые, главным образом, опосредуются путем активации эндотелиальной NO-синтазы. Однако механизмы релаксационных ответов гладких мышц лимфатических узлов на применение интерферонов носили различный характер: на IFN- $\beta$ -1a – преимущественно за счет стимуляции продукции простаглицина, на IFN- $\gamma$  - преимущественно за счет стимуляции продукции NO-синтазы, а на IFN- $\alpha$ -2b оба механизма были вовлечены примерно в равной степени. Непосредственного влияния на сократительную активность гладкомышечных клеток капсулы лимфатических узлов выявлено не было.

Ингибирующее действие на сократительную деятельность препаратов получено диссертантом и при исследовании влияний интерлейкинов – IL-1 $\beta$  и IL-2. Необходимо отметить, что хотя оба исследованных интерлейкина подавляли спонтанную фазную активность гладких мышц посредством стимуляции NO-синтазы, действие их на тоническую активность было различно: IL-1 $\beta$  снижал уровень тонического напряжения, тогда как IL-2 приводил к повышению тонуса лимфатических сосудов и узлов на всем протяжении времени его воздействия, что трактуется автором как вовлечение в процесс фосфоинозитидного механизма. С практической точки зрения представляют интерес данные, полученные по изучению негеномных эффектов глюкокортикоидов на лимфатические сосуды. Гидрокортизон и дексаметазон стимулировали сократительную активность гладких мышц лимфатических сосудов и узлов и в физиологических условиях, и при развитии воспалительного процесса, моделирование которого проводили при инкубации препаратов в растворе с ЛПС и при заборе материала для исследования от животных с абдоминальным сепсисом. Исследование механизмов стимулирующего эффекта глюкокортикоидов позволили диссертанту прийти к заключению, что активация сократительной деятельности осуществляется посредством ингибирования эндотелиальной NO-синтазы и циклоогеназы-1 в физиологических условиях, и путем ингибирования экспрессии индуцибельной NO-синтазы и циклоогеназы-2 при воспалении, оказывая протективное действие на транспортную функцию лимфатических сосудов и узлов.

По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, 5 статей из которых размещены на страницах рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК. Основные положения работы апробированы на российских и международных научных форумах, результаты исследования внедрены в учебные курсы на кафедрах нормальной физиологии и патологической физиологии Первого СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Минздрава РФ. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Диссертационная работа Дарьи Валерьевны Унт на тему «Сократительная функция лимфатических сосудов и узлов при действии иммуномодуляторов», выполненная под руководством профессора Г.И. Лобова, по автореферату является завершённым научным квалификационным исследованием, которое по своей актуальности, новизне и практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённым постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а диссертант достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Заведующий кафедрой физиологии и патологии  
ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России  
доктор медицинских наук  
профессор

А.И. Тюкавин

Руководитель курса физиологии  
кафедры физиологии и патологии  
ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России  
кандидат биологических наук  
доцент

М.Н.Панькова

Тюкавин Александр Иванович, заведующий кафедрой физиологии и патологии, Палькова Марина Николаевна доцент кафедры физиологии и патологии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, адрес: 197376, СПб. ул. Проф. Попова, 14 Лит. А, тел.: 8-905-205-0542 ; e-mail: physiology.dept@pharminnotech.com, e-mail: marina.pankova@pharminnotech.com

Подпись руки Тюкавина А.И.

удостоверяю 01.10.2019  
Начальник отдела документации Павлюк И.Е.

ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России

Подпись руки Панькова М.Н.

удостоверяю 01.10.2019  
Начальник отдела документации Павлюк И.Е.

ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России