

ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата медицинских наук Петунова Сергея Гервасиевича, на диссертационную работу Унт Дарьи Валерьевны «Сократительная функция лимфатических сосудов и узлов при действии иммуномодуляторов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01- физиология.

Актуальность исследования

Лимфатическая система играет ключевую роль в обеспечении абсорбции макромолекул и жидкости из интерстициального пространства и возврата их в системный кровоток, принимает непосредственное участие в функции иммунной защиты. Транспортная функция лимфатической системы, основанная на сократительной активности миоцитов лимфатических сосудов и имеющая многоуровневый механизм регуляции, является важнейшей составляющей поддержания гомеостаза.

Лимфатическая система является структурной основой иммунной системы и, в силу морфо-функциональных особенностей, модулирует иммунный ответ посредством взаимодействия эндотелиальных клеток лимфатических капилляров и сосудов с антигенпрезентирующими клетками, изменения скорости доставки антигенов и антигенпрезентирующих клеток по афферентным лимфатическим сосудам в лимфатические узлы, в которых происходит активация и клональное размножение АГ-специфических Т- и В-клеток, и регуляции выхода лимфоцитов из лимфатических узлов и скорости их доставки по эфферентным лимфатическим сосудам в системный кровоток.

Активный транспорт лимфы по лимфатическим сосудам (ЛС) и узлам (ЛУ) регулируется посредством нескольких механизмов, которые могут модулироваться различными химическими веществами, поступающими извне или образующимися в тканях в физиологических и патологических условиях. К их числу относится широкий пул цитокинов, образующихся при воспалении, оказывающих воздействие на сократительную активность гладкомышечных клеток лимфатических сосудов посредством эндотелий-зависимых и эндотелий-независимых механизмов и модулирующих, таким образом, скорость лимфотока и доставки антигенов в лимфатические узлы.

К цитокинам, образующимся при воспалении, относятся, в частности, группа интерферонов и интерлейкинов, обладающих широким спектром биологической активности, в том числе иммуномодулирующим действием. При этом, несмотря на

довольно продолжительный опыт их клинического использования, их влияние на транспортную функцию лимфатических сосудов и узлов практически не изучалось.

Выраженным иммунорегулирующим (как иммуностимулирующим, так и супрессивным) действием обладают глюкокортикоиды, являющиеся важнейшим элементом механизма отрицательной обратной связи в регуляции иммунитета и воспаления. Участие глюкокортикоидов в регуляции иммунной функции организма уже обстоятельно исследовано, при этом механизмы их влияния на транспортную функцию лимфатических сосудов и узлов изучены весьма слабо.

Таким образом, с учетом высокой значимости компонентов лимфатической системы для развития и модуляции иммунных реакций в организме и широкого применения в клинической практике иммуномодуляторов и глюкокортикоидов при воспалительных процессах, тему диссертационного исследования Унт Д.В. следует считать актуальной как с теоретической, так и с практической точек зрения.

Цель исследования

Цель диссертационного исследования заключалась в изучении сократительной функции лимфатических сосудов и лимфатических узлов при действии интерферонов, интерлейкинов и глюкокортикоидов и механизмов их действия на эндотелиальные и гладкомышечные клетки лимфатических сосудов и лимфатических узлов.

Научная новизна исследования состоит в том, что

- впервые были получены данные об ингибирующем влиянии интерферонов (IFN- α -2b, IFN- β -1a, IFN- γ) на тонус и фазную сократительную активность лимфатических сосудов и узлов. Установлено, что эффекты интерферонов являются эндотелий-зависимыми и реализуются посредством активации эндотелиальной синтазы NO и циклооксигеназы-1;
- получены новые данные, свидетельствующие о том, что действие IL-1 β и IL-2 приводит к снижению сократительной функции ЛС и ЛУ, показано, что эффект IL-1 β является эндотелий-зависимым и осуществляется за счет усиления продукции эндотелиальными клетками NO. Впервые было выявлено эндотелий-зависимое ингибирующее влияние IL-2 на сократительную функцию ЛС и ЛУ;
- установлено, что в физиологических условиях глюкокортикоиды оказывают стимулирующее влияние на транспортную функцию лимфатических сосудов и узлов, а также описан механизм их действия. В работе впервые установлено, что

при воспалении глюкокортикоиды оказывают протективный эффект на транспортную функцию лимфатических сосудов и узлов.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования.

Теоретическая значимость диссертационного исследования заключается в получении новых данных о действии интерферонов IFN- α -2b, IFN- β -1a и IFN- γ , интерлейкинов IL-1 β и IL-2 и глюкокортикоидов, применяемых в терапевтических концентрациях, на сократительную функцию лимфатических сосудов и узлов и раскрытии основных механизмов их действия на гладкомышечные клетки в физиологических условиях и при патологии. Полученные автором данные вносят вклад в современные знания об особенностях функционирования лимфатической системы при клиническом применении иммуномодуляторов. Практическая значимость диссертационного исследования заключается в том, что полученные автором данные могут быть применены при разработке комплекса лечебных мероприятий при аутоиммунных и воспалительных процессах.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечены достаточной репрезентативностью выборок и использованием адекватных поставленным задачам объективных и информативных методических подходов, которые реализованы на современном техническом и высоком профессиональном уровне. Эмпирические данные подвергнуты корректной статистической обработке с учетом характера распределения полученных результатов. Положения, выносимые на защиту, носят обоснованный характер и подкреплены конкретными результатами, полученными в ходе выполнения отдельных фрагментов исследования и представленными в тексте диссертационной работы. Выводы соответствуют задачам исследования, обоснованно вытекают из полученных в диссертации экспериментальных данных и согласуются с положениями, выносимыми на защиту.

Содержание диссертации, ее завершенность

Объем диссертации составляет 184 страницы машинописного текста, содержит 8 таблиц и 39 рисунков. Диссертация построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав, посвященных описанию результатов исследования, главы

«Обсуждение результатов», выводов, списка литературы и перечня условных обозначений. Список литературы содержит ссылки на 287 источников.

Введение диссертации написано ясно, лаконично, содержит общую характеристику проблемы, на решение которой направлено исследование. В нем четко определены цель и поставленные задачи, кратко характеризуется объект и предмет исследования. Обосновывается научная новизна полученных результатов, их теоретическое и практическое значение. Приводятся сведения об апробации работы, сформулированы основные положения, вносимые на защиту.

Обзор литературы, содержит достаточный объем сведений, имеющих отношение к теме диссертации. Автором последовательно рассматривается структурно-функциональная организация лимфатической системы, регуляция ее сократительной активности, а также описываются известные эффекты исследуемых иммуномодуляторов. В литературном обзоре обоснована значимость данной проблемы, убедительно представлено обоснование необходимости ее исследования.

Глава 2 посвящена материалам и методам исследования. Описаны физиологические методы и подходы, используемые автором. Их описание не оставляет сомнения, что они вполне адекватны поставленным задачам.

В главе 3 представлены результаты исследования сократительной функции лимфатических сосудов и узлов при действии на них интерферонов (IFN- α -2b, IFN- β -1a, IFN- γ). Проведен анализ полученного материала. Глава оканчивается кратким резюме. По такому же принципу построены главы 4 и 5, в которых описывается сократительная функция ЛС и ЛУ при действии на них интерлейкинов (IL-1 β , IL-2) и глюкокортикоидов (гидрокортизон, дексаметазон). Основные результаты исследования представлены в таблицах и на рисунках, в конце глав приводятся краткие резюме.

Глава 6 включает в себя последовательное обсуждение полученных результатов, отдельно по каждой группе исследуемых веществ. Обсуждение полученных результатов проведено достаточно полно, с привлечением необходимого количества литературных источников. Выводы сформулированы корректно, отражают основные результаты проведенного исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

Основные результаты работы отражены в 14 публикациях, среди которых 5 публикаций в научных рецензируемых журналах, входящих в список ВАК. Автореферат достаточно полно отражает основное содержание диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. При этом, при прочтении работы возник ряд вопросов, требующих пояснения:

1. Положение 2, выносимое на защиту, а также вывод 4 описывают результат влияния интерлейкина IL-2 – расслабление гладкомышечных клеток ЛС и ЛУ. Механизм действия интерлейкина IL-2 на моторику лимфатических сосудов и узлов реализуется за счет активации эндотелиальной NO-синтазы. Вместе с тем, IL-2 стимулирует фосфоинозитидный механизм, результатом которого является повышение тонуса гладких мышц. Хотелось бы знать мнение автора, какими факторами определяется конечный эффект воздействия – повышение или понижение тонуса гладких мышц ЛС и ЛУ?
2. Чем обусловлен выбор концентраций интерферонов, используемых в эксперименте? Имеются ли данные их фармакокинетики, подтверждающие соответствие выбранного диапазона концентраций уровню в плазме крови? Как Вы считаете, насколько может быть снижена транспортная функция ЛС и ЛУ в реальных условиях?
3. В работе показан дилататорный эффект при действии IL-1 бета. В то же время известно, что этот цитокин является индуктором увеличения продукции эндотелина-1, обладающего выраженным вазоконстрикторным действием. Хотелось бы знать мнение автора, почему констрикторный эффект в выбранной модели не проявляется?

Указанные вопросы являются предметом дискуссионного обсуждения и ни в коей мере не умаляют научной значимости полученных результатов и выполненной диссертационной работы в целом.

Заключение

Диссертационная работа Унт Дарьи Валерьевны на тему «Сократительная функция лимфатических сосудов и узлов при действии иммуномодуляторов» является законченным научно-квалификационным трудом, выполненным на актуальную тему, самостоятельно, на современном методическом и научном уровнях. Диссертация выполнена автором лично под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Г.И.Лобова, обладает внутренним единством, свидетельствует о высокой профессиональной подготовленности автора и содержит новые научные результаты и положения, совокупность которых может быть квалифицирована как существенный вклад в физиологию

лимфатической системы, способствующий также решению ряда прикладных задач. По методическому уровню, новизне и научно-практической значимости полученных результатов и их значимости для развития фундаментальной науки и решения прикладных задач диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями от 01.10.2018 г. № 1168, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор Унт Дарья Валерьевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Официальный оппонент,

Заведующий лабораторией экстремальной физиологии ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства к.м.н., доцент Петунов Сергей Гервасиевич

Адрес: 188663, Ленинградская область, Всеволожский район, г.п. Кузьмолловский, ст. Капитолово, корп. №93

Телефон служебный: (812) 449-61-68

E-mail: sergey-petunov@mail.ru

Петунов Сергей Гервасиевич

Подпись Петунова Сергея Гервасиевича заверяю:

Начальник ОК



Е.Е. Никулина