

УТВЕРЖДАЮ

Проректор – начальник

Управления научной политики

и организации научных исследований

МГУ имени М.В. Ломоносова

А.А. Федянин

2019 го

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Унт Дарьи Валерьевны
*«Сократительная функция лимфатических сосудов и узлов при
действии иммуномодуляторов»*

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.03.01-физиология

Работа представлена к защите в диссертационный совет Д.002.020.01 на базе
Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт
физиологии имени И.П. Павлова» Российской академии наук по
специальности 03.03.01- физиология.

Актуальность темы диссертации

Представленное Унт Дарьей Валерьевной диссертационное
исследование затрагивает актуальную для современной физиологии и
медицины проблему роли сократительной функции лимфатических сосудов и
узлов, лежащую в основе активного транспорта лимфы, при действии
иммуномодуляторов, широко применяемых в клинической практике.
Лимфатическая система представляет собой не только структурную основу
иммунной системы, но и является важнейшим модулятором иммунного
ответа. Модуляция осуществляется различными элементами лимфатической
системы: 1) лимфатическими капиллярами, регулирующими скорость

поступления антигенов и дендритных клеток в лимфатические сосуды; 2) афферентными лимфатическими сосудами, способными замедлять или ускорять лимфоток, изменяя таким образом скорость доставки антигенов и антигенпрезентирующих клеток в лимфатические узлы; 3) лимфатическими узлами, способными при воспалении увеличивать свой объем в несколько раз и замедлять или ускорять поток лимфы, содержащей активированные лимфоциты; 4) эфферентными лимфатическими сосудами, способными изменять тонус, частоту и амплитуду фазных сокращений и таким образом, регулировать скорость доставки лимфоцитов в системный кровоток. В регуляции транспортной функции ЛС и ЛУ принимают участие различные биологически активные вещества, поступающие из очага воспаления и продуцируемые различными клетками лимфатических сосудов и узлов: интерфероны и интерлейкины, которые обладают высокой биологической активностью. Интерфероны, интерлейкины и глюкокортикоиды являются естественными модуляторами иммунных реакций и воспаления. Они осуществляют модуляцию иммунных реакций преимущественно в структурах лимфатической системы – лимфатических капиллярах, лимфатических сосудах и узлах.

В связи с вышеизложенным, теоретическая и прикладная значимость диссертационного исследования Д.В. Унт не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования

На основании экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* автором установлены эффекты и механизмы действия интерферонов, интерлейкинов и глюкокортикоидов на сократительную функцию лимфатических сосудов и узлов. Материалы диссертации содержат новые сведения об ингибирующем влиянии интерферонов IFN- α -2b, IFN- β -1a и IFN- γ на тонус и фазную сократительную активность лимфатических сосудов и лимфатических узлов. Доказано, что эффекты интерферонов являются

эндотелийзависимыми и реализуются преимущественно посредством стимуляции эндотелиальной синтазы NO и циклооксигеназы-1.

Автором впервые показано, что IL-1 β и IL-2 тормозят сократительную функцию лимфатических сосудов и лимфатических узлов. Раскрыты механизмы действия интерлейкинов на лимфатические сосуды и узлы. Установлено, что эффект IL-1 β является эндотелийзависимым и реализуется за счет усиления продукции эндотелиальными клетками NO. IL-2 ингибирует сократительную функцию лимфатических сосудов и узлов как прямо, подавляя сократительную активность гладкомышечных клеток, так и опосредованно, повышая продукцию эндотелиоцитами NO.

Впервые показано, что в физиологических условиях глюкокортикоиды оказывают стимулирующее влияние на транспортную функцию лимфатических сосудов и узлов, приводя к увеличению частоты и амплитуды фазных сокращений гладкомышечных клеток лимфатических сосудов и узлов. Доказано, что этот эффект является негеномным и реализуется преимущественно посредством ингибирования эндотелиальной NO-синтазы и циклооксигеназы-1.

Также получены новые данные о том, что при воспалении глюкокортикоиды оказывают протективный эффект на сократительную функцию лимфатических сосудов и узлов, подавленную медиаторами воспаления. Установлено, что протективный эффект глюкокортикоидов при воспалении является геномным и реализуется посредством ингибирования экспрессии индуцибельной NO-синтазы и циклооксигеназы-2.

Оценка достоверности результатов и выводов диссертационного исследования

Диссертационная работа Унт Д.В. носит комплексный характер и выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных физиологических методов исследования. Полученный объем

экспериментальных данных был корректно статистически обработан, тем самым позволил автору провести четкий анализ и интерпретацию данных, а также сформулировать корректные, наукоемкие положения, заключения и выводы.

Значимость для науки и практики

Научная значимость выполненной диссертационной работ заключается в полученных автором комплексных данных об эффектах интерферонов IFN- α -2b, IFN- β -1a, IFN- γ , интерлейкинов IL-1 β и IL-2 и глюкокортикоидов, широко применяемых в клинике, на сократительную функцию лимфатических сосудов и узлов. Раскрыты основные механизмы ингибирующего действия интерферонов и интерлейкинов на сократительную функцию лимфатических сосудов и узлов. Показано и обосновано, что ингибирующий эффект интерферонов и интерлейкинов на сократительную функцию лимфатических сосудов и лимфатических узлов является эндотелий-опосредованным. Установлено, что в физиологических условиях глюкокортикоиды стимулируют сократительную функцию лимфатических сосудов и лимфатических узлов посредством торможения активности эндотелиальной NO-синтазы и циклооксигеназы-1. Показано, что при воспалении глюкокортикоиды оказывают протективный эффект на ЛС и ЛУ посредством ингибирования индуцибельной NO-синтазы и циклооксигеназы-2.

Полученные данные, помимо теоретической значимости, могут иметь практическое применение при разработке комплекса лечебных мероприятий при тяжелых воспалительных процессах и сепсисе. Результаты исследования внедрены в курс лекций и практических занятий со студентами на кафедрах нормальной физиологии и патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии Первого СПбГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава РФ.

Оценка содержания выполненной работы в соответствии с требованиями ВАК

Исследование выполнено на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологии имени И.П. Павлова» Российской академии наук. Диссертационная работа построена по традиционной схеме, изложена на 184 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Результаты проиллюстрированы 8 таблицами и 39 рисунками. Список литературы включает в себя 77 отечественных и 210 зарубежных источников.

Во введении диссертационной работы Унт Д.В. представлена актуальность рассматриваемой научной проблемы, на основе которой были логично сформулированы цель и задачи исследования.

Первая глава диссертационной работ является обзором отечественной и зарубежной научной литературы, в котором отражены современные достижения и существующие проблемы в области изучения механизмов действия иммуномодуляторов на сократительную функцию лимфатических сосудов и узлов. Проведен анализ публикаций, раскрывающих значимость данной проблемы и обоснованность выполнения целей и задач диссертационного исследования.

Вторая глава диссертационной работ «Материалы и методы исследования» содержит подробную информацию о методиках, используемых автором для достижения поставленной цели и задач. В своей работе Унт Д.В. использует большой объем экспериментального материала (56 лимфатических сосуда быка, из которых было приготовлено 192 сегмента, 42 лимфатических узла быка, из которых было приготовлено 198 полосок капсулы, кроме того, в экспериментах использовались 36 лимфатических сосуда и 43 лимфатических узла от 36 крыс линии Wistar) с

применением современных физиологических методов и подходов, широко используемых в физиологии и молекулярной биологии.

Изложенные в третьей, четвертой и пятой главах диссертационной работы результаты исследования наглядно продемонстрированы таблицами и рисунками. В разделе "Обсуждение результатов исследования" приводится подробный анализ полученного экспериментального материала, сделаны сравнения с данными научной литературы с указанием ссылок на авторов работ. Заключение содержит краткое резюме по основным этапам и результатам проведенных исследований. Выводы четко сформулированы, логично отражают содержание диссертации и обоснованность применения полученных автором результатов для проведения дальнейших исследований ингибиторного или стимулирующего действия иммуномодуляторов на сократительную функцию лимфатических сосудов и узлов с целью разработки новых терапевтических подходов при лечении ряда заболеваний, в том числе и онкологического профиля.

По теме диссертационного исследования опубликовано 14 печатных работ, в том числе 5 статей в научных рецензируемых журналах, входящих в список ВАК. Результаты диссертационного исследования достаточно широко представлены на съездах, симпозиумах и конференциях (4 – международных и 5 – всероссийских)

Основные положения диссертации достаточно полно отражены в тексте автореферата. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

Замечания

По ходу прочтения диссертации возникли некоторые вопросы, имеющие разъяснительный и дискуссионный характер. 1. При описании результатов действия интерферонов на сократительную активность лимфатических сосудов и лимфатических узлов указывается только на изменение тонической активности препаратов, хотя в обсуждении

упоминается и изменение фазной активности, что хотелось бы уточнить в связи с возможным механизмом действия тестируемых препаратов. Что думает автор о самом механизме действия интерферонов на эндотелий лимфатических сосудов? Учитывая активацию сразу нескольких путей реализации (NO, простаглицлин ЭЗГФ) эндотелий-зависимого уменьшения тонуса сосудов возможно ли неспецифическое действие интерферонов на мембрану эндотелиальных клеток.

2. Второй вопрос касается эффектов действия изучаемых интерлейкинов. Они оба относятся к провоспалительным агентам, однако по знаку действия на лимфатические сосуды их эффект противоположен. Чем это можно объяснить и связано ли это с их ролью в реализации воспаления.

Заключение

Диссертационная работа Унт Дарьи Валерьевны на тему «Сократительная функция лимфатических сосудов и узлов при действии иммуномодуляторов», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Г.И. Лобова, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на актуальную тему и имеет существенное значение для фундаментальной и прикладной физиологии.

По методическому уровню, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 с изменениями, утвержденными постановлением Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01- физиология.

Отзыв подготовлен доктором биологических наук, профессором ведущим научным сотрудником кафедры физиологии человека и животных

Биологического ф-та МГУ им М.В.Ломоносова Медведевой Наталией Александровной

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры физиологии человека и животных Биологического ф-та Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» от «_9_»_сентября 2019 года.

Медведева Наталия Александровна

доктор биологических наук, профессор

ведущий научный сотрудник

ул. Ленинские Горы, 1, стр. 12, Москва, 119192

Тел +7(903)610-7206

namedved@gmail.com

