

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Шурлыгиной Анны Вениаминовны
на диссертацию Аникеевой Ольги Сергеевны

«Нейроиммуноэндокринный статус у взрослых реципиентов после трансплантации иммунокомпетентных клеток в ювенильном периоде: экспериментальное исследование»,
представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Исследование **актуально**, особенно в настоящее время, когда достижения современной медицины обеспечили развитие клеточных технологий и их успешное использование в терапии многих нозологических форм иммунологических, онкологических и гематологических заболеваний, что позволило значительно повысить выживаемость и качество жизни пациентов, а также расширить возрастные рамки проведения данного лечения у больных с тяжелыми соматическими заболеваниями. При этом остаются недостаточно изученными механизмы воздействия трансплантируемых клеток на организм в целом, особенно в детском возрасте, когда идет формирование регуляторных связей основных гомеостатических систем организма (нервной, эндокринной и иммунной), и сложно прогнозировать отдаленный эффект терапии, поскольку, даже при направленном воздействии на одну из них, влияние оказывается на взаимосвязанное функционирование всех указанных систем. Рядом авторов показано, что иммунокомпетентные клетки животных с оппозитными типами ориентировочно-исследовательского поведения различаются по своим функциональным свойствам. Более того, установлена возможность и определены основные механизмы направленного изменения поведения у половозрелых реципиентов путем трансплантации ИКК с определенными функциональными характеристиками. Таким образом, ставится вопрос о возможности влияния ИКК на формирование нейроиммуноэндокринного фенотипа, включая поведенческий паттерн реципиентов, при трансплантации клеток, проведенной в ранние периоды постнатального онтогенеза, когда ещё не завершён процесс формирования межсистемных регуляторных связей. Высокая функциональная пластичность, чувствительность ко многим регуляторным факторам иммунной, нервной и эндокринной систем и формирование специфических взаимодействий обеспечивает возможность влияния на процессы их развития и взаиморегуляции. Исследования в этой области позволят расширить представления о механизмах взаимодействия основных гомеостатических систем организма и понимание причин патологических состояний,

связанных с нарушением нейроэндокринно-иммунных регуляторных связей, равно как и обосновать новые подходы к их оптимальной терапии.

Во введении к диссертации О.С. Аникеева убедительно обосновывает актуальность и значимость своего исследования, четко формулирует цель, задачи и положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы свидетельствует об эрудиции автора, способности к анализу и собственной интерпретации литературных данных, формированию на этой основе оригинального направления собственных исследований.

В главе «Материал и методы» подробно описаны использованные автором методики, выбор которых логично вытекает из поставленных целей и задач. Методическое обеспечение работы соответствует современному уровню исследований. Исследование проведено на достаточном объеме материала. Обращает на себя внимание тщательная статистическая обработка результатов. Автор не ограничивается установлением достоверности различий между группами по критериям Стьюдента и Манна-Уитни, а проводит корреляционный анализ, что позволяет извлечь максимум информации из полученного массива данных. Все это обуславливает **несомненную достоверность** полученных данных и их интерпретации.

В диссертации О.С. Аникеевой получены **новые данные**, расширяющие наши представления о взаимодействии нервной, иммунной и эндокринной систем. Автором получены результаты, обладающие новизной на уровне мировой науки. В частности, впервые выявлено, что: а) повторная трансплантация сингенным реципиентам спленоцитов в ювенильном периоде влияет на показатели иммунитета и нейроэндокринного статуса в отдаленном периоде половозрелости; б) установлено, что определенные отличительные особенности нейроиммуноэндокринного статуса реципиентов детерминированы различиями в функциональном фенотипе трансплантированных клеток; в) обнаружено, что трехкратная трансплантация ИКК особям ювенильного возраста от особей с пассивным типом поведения оказывает более выраженное влияние на нейроэндокринный статус взрослых реципиентов. Работа вносит значительный вклад в понимание механизмов функционирования и нейроэндокринной регуляции иммунной системы, а также взаимодействия нервной, иммунной и эндокринной систем. Помимо теоретической значимости присутствует и практическая направленность: исследование создает базу для рекомендаций о необходимости тщательного исследования фенотипа и функциональной активности донорских иммунных клеток при переносе их реципиенту, или для направленной модуляции свойств трансплантируемых иммунокомпетентных клеток.

Работа интегрирована в направления мировой науки – среди цитируемых источников большая часть зарубежных.

Выводы соответствуют поставленным задачам, которые логично вытекают из цели исследования и способствуют ее достижению.

В процессе рецензирования диссертации возникли **вопросы**, на которые хотелось бы получить ответ.

1. Чем обусловлен выбор субпопуляций иммунокомпетентных клеток и цитокинов для исследования?

2. У мышей-реципиентов наблюдается более низкий уровень спонтанной продукции ФНО-альфа и более высокий ИЛ6 и ИФН-гамма клетками селезенки при трансплантации клеток от доноров с активным типом поведения. Как это можно объяснить, учитывая, что все эти цитокины являются провоспалительными и можно было бы предположить их однонаправленную динамику?

3. В обсуждении говорится о том, что мыши, выросшие в условиях трансплантации спленоцитов от доноров с активным типом ОИП по индексам соотношения кортикостерона и тестостерона в сыворотке крови находятся в «относительно стабильном состоянии». Как определялась «стабильность состояния» животных?

Замечания

Замечаний по существу работы нет. В диссертации присутствует небольшое количество орфографических и стилистических ошибок.

Замечания и вопросы не снижают ценности и значимости работы.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, ее основных положений и выводов.

По материалам диссертации автором опубликовано 27 печатных работ; в том числе 12 статей, из них 9 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, включая 2 статьи в журналах международной базы данных Web of Science, 15 тезисов в материалах всероссийских и международных конференций.

Заключение.

Диссертация О.С.Аникеевой «Нейроиммуоэндокринный статус у взрослых реципиентов после трансплантации иммунокомпетентных клеток в ювенильном периоде: экспериментальное исследование» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством д.м.н.

Е.В. Марковой в которой содержится решение научной задачи – установление особенностей влияния трансплантированных иммунокомпетентных клеток мышей с разными фенотипическими и функциональными свойствами на нейро-иммуно-эндокринный статус животных-реципиентов, – имеющей значение для развития иммунологии, трансплантологии, неврологии, эндокринологии, и изложены новые научно обоснованные положения, имеющие существенное значение для развития клеточных технологий. Диссертация полностью соответствует требованиям 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), а соискатель О.С. Аникеева достойна присуждения ей ученой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент:

ведущий научный сотрудник

НИИ клинической и экспериментальной

лимфологии - филиала ИЦИГ СО РАН,

доктор медицинских наук

(03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология),

профессор

А.В. Шурлыгина

24 августа 2020 г.

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии - филиала ИЦИГ СО РАН. (НИИКЭЛ – филиала ИЦИГ СО РАН).

Почтовый адрес: 630060, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2.

Тел.: (383)333-64-09; сайт: <http://www.niikel.ru>; e-mail: anna_v_s@mail.ru

Подпись дмн, профессора А.В. Шурлыгиной заверяю,

и.о. ученого секретаря

НИИКЭЛ – филиала ИЦИГ СО РАН

