

Отзыв

официального оппонента

доктора биологических наук, профессора кафедры иммунологии ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Сесь Татьяны Павловны на диссертационную работу Кутуковой Надежды Александровны на тему: «Механизмы холинергической регуляции рецепторных функций тучных клеток», представленную к защите в диссертационный совет Д 24.1.158.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 3.2.7. Иммунология

Актуальность исследований. Являясь важными клетками-резидентами соединительных тканей и слизистых оболочек, тучные клетки, наряду с макрофагами, служат в качестве ключевых регуляторов тканевого гомеостаза. Они обладают множественными способностями к защите организма от макро- и микропаразитов, запускают воспаление, влияют на особенности протекания иммунных ответов, активно участвуют в процессах репарации и ремоделирования тканей. Их активация сопровождается реализацией целого ряда механизмов – от дегрануляции преформированных медиаторов и наработки метаболитов обмена арахидоновой кислоты, до экспрессии *de novo* широкого спектра цитокинов и других биологически активных молекул. Особая роль тучных клеток заключается в их непосредственном участии в интеграции нейро-эндокринно-иммунных взаимодействий, обеспечивающих гомеостаз. Ряд авторов называют тучные клетки «стражами» организма, находящимися непосредственно в тканях, контактирующими с внешней средой (кожа, легкие, кишечник) и реагирующими на любые типы стрессорных факторов. В патогенезе различных заболеваний важную роль играет активация клеток через рецепторы к C3a и C5a компонентам системы комплемента, толл-подобные рецепторы (TLR 1-9), однако наиболее изученными механизмами активации тучных клеток являются FcεR1 –опосредованные реакции, а также – реакции тучных клеток, связанные с активацией рецепторов к различным субклассам IgG. Вместе с тем, особенности функционирования тучных клеток при активации их рецепторов к собственным гранулярным компонентам и нейромедиаторам затрагивают не менее важные закономерности функционирования тучных клеток, ответственные за тесную связь нейро-иммунных процессов в организме, как в норме, так и при целом ряде патологических состояний. В этой связи цель диссертационной работы Кутуковой Надежды Александровны «Механизмы холинергической регуляции рецепторных функций тучных клеток», определенная как изучение роли ацетилхолина в регуляции секреторной функции тучных клеток, опосредованной мускариновыми и никотиновыми холинорецепторами, является актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и предложений, сформулированных в диссертации Кутуковой Надежды Александровны подтверждается тем, что в диссертационной работе для решения поставленной цели и задач использовали современные экспериментальные клеточные модели - культура тучных клеток человека линии НМС-1 и тучные клетки мыши обогащенного перитонеального экссудата. Фармакологический анализ проводили с использованием агонистов и антагонистов ацетилхолиновых рецепторов. В работе также применяли

разнообразные современные высокоинформативные гистохимические методы, методы проточной цитометрии, а также биохимические методы для оценки секреторной активности тучных клеток.

Полученные в работе данные были подвергнуты тщательной обработке с использованием параметрических и непараметрических методов статистики.

Таким образом, можно заключить, что сформулированные Кутуковой Надеждой Александровной научные положения обоснованы. Методы исследования являются высокочувствительными и позволяют решить поставленные в работе задачи. Задачи исследования выполнены в полном объеме. Выводы диссертационной работы соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна исследований, проведённых автором, не вызывает сомнений и подтверждена публикацией в 25 печатных работах, в том числе в 12 статьях и 13 тезисах докладов на отечественных и международных конференциях. При этом 11 статей опубликованы в журналах, входящих в список ВАК РФ, из них 9 работ – в изданиях, входящих в международную базу данных Scopus, 1 статья – в рейтинг Web of Science. Проведенный в работе комплексный сравнительный анализ эффектов АХ на функциональную активность тучных клеток (мастоцитоподобная линия клеток человека НМС-1 и перитонеальные ТК мыши) позволил оценить степень зависимости интенсивности ответа от исходного состояния клеток, от дозы и времени воздействия. Оценены пороговые значения концентрации ацетилхолина для активации ТК. Фармакологический анализ с применением агонистов и антагонистов, показал, что через мускариновые рецепторы АХ выступает в роли активатора секреции гистамина и β -гексозаминидазы интактными ТК; тогда как при его действии через никотиновые рецепторы АХ оказывает супрессорное влияние на процесс дегрануляции активированных ТК.

Таким образом, в работе Кутуковой Надежды Александровны впервые установлено, что такой ингибирующий эффект АХ не зависит от природы индуктора и связанного с ним рецепторно-опосредованного пути активации ТК.

Впервые показано селективное действие стабильных аналогов АХ, воспроизводящих его стимулирующий холинергический эффект, но обладающих различной селективностью в отношении секретлируемых медиаторов, причем карбахолин более эффективно индуцирует высвобождение гистамина из ТК, а ацетилтиохолин обеспечивает более высокий прирост активности β -гексозаминидазы.

Таким образом, в работе представлена патофизиологическая и иммунологическая характеристика холинергической регуляции тучных клеток. Полученные в работе Кутуковой Надежды Александровны данные, раскрывающие механизмы холинергической регуляции рецепторных функций тучных клеток, обладают новизной.

Теоретическая и научно-практическая значимость. Результаты диссертационной работы имеют как теоретическое, так и практическое значение. Теоретическая значимость диссертационного исследования Кутуковой Надежды Александровны заключается в получении новых данных о роли эфферентного сигнала ЦНС как в запуске, так и контроле воспаления. Автором установлено, что действие ацетилхолина на процесс регуляции функций тучных клеток напрямую зависит от стадии воспалительного процесса и амплитуды нервного импульса. Сферу практического применения полученных в работе можно охарактеризовать как возможность разработки новых стратегий терапии воспалительных заболеваний, опосредованных активацией тучных клеток. Например, из полученных автором данных следует, что в зависимости от стадии воспаления, для подавления избыточной дегрануляции тучных клеток и предотвращения перехода воспалительного процесса в хроническое, можно предложить применение агонистов никотиновых и антагонистов мускариновых рецепторов.

Полнота изложения материала диссертации в опубликованных научных работах и автореферате. Результаты диссертационного исследования Кутуковой Надежды Александровны представлены в 25 печатных работах, в том числе в 12 статьях и в 13 тезисах докладов. При этом 11 статей опубликованы в журналах, входящих в список ВАК РФ, из них 9 работ – в изданиях, входящих в международную базу данных Scopus, 1 статья – в рейтинг Web of Science.

Материалы диссертационной работы Кутуковой Надежды Александровны были доложены на IV Международном симпозиуме, посвященном не-нейрональному ацетилхолину (Германия, Гиссен, 2014), на Юбилейной научно-практической конференции «Современные проблемы иммунофармакологии, биотехнологии и цитокиновой регуляции», посвященной 40-летию ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России (Санкт-Петербург, 2014), на IV и V Международных симпозиумах «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии» (Санкт-Петербург, 2013, 2015), на Международном форуме «Клиническая иммунология и аллергология — междисциплинарные проблемы» (Казань, 2014), на XIII Всероссийской конференции с международным участием «Иммунологические чтения в г. Челябинске» (Челябинск, 2018), на XV и XVII Всероссийском научном форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2015, 2023 г.), XXIV Съезде физиологического общества им. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, 2023 г.), Российской научной конференции с международным участием «Пептиды, гормоны и нервная система», посвященной 100-летию отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Института экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург 2023 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Учение академика И.П. Павлова в современной системе нейронаук» (Санкт-Петербург, 2024 г.), V и VII Всероссийских конференциях с международным участием «Интегративная физиология» (Санкт-Петербург, 2023 и 2025 гг.). Также результаты работы Кутуковой Надежды Александровны были представлены и обсуждены на заседании Санкт-Петербургского отделения Всероссийского научного общества иммунологов (Санкт-Петербург, 2015).

Структура и объём диссертации. Печатный текст диссертации (148 страниц) содержит разделы: введение, обзор литературы (Глава 1), материалы и методы исследования (Глава 2), результаты (Глава 3), обсуждение результатов (Глава 4), а также заключение, выводы, список сокращений и список использованной литературы. Работа проиллюстрирована 31 рисунком и 20 таблицами.

Перечень цитируемой литературы включает 227 источника, в том числе 20 отечественных и 207 зарубежных авторов.

В разделе «Введение» автором представлена общая характеристика работы. Обоснованы актуальность темы исследования и степень разработанности темы, указаны цель и задачи исследования. Автор приводит научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы. Описаны методы исследования, основные положения, выносимые на

защиту, указана степень достоверности и апробации результатов диссертации, а также приведены данные о публикации результатов исследований.

Статистически обработанные результаты исследований хорошо проиллюстрированы. Раздел «Заключение» включает последовательный анализ результатов собственных исследований.

Выводы аргументировано вытекают из анализа результатов собственных исследований диссертанта и являются логичными ответами на поставленные в работе задачи.

Автореферат отражает основное содержание диссертационной работы Кутуковой Надежды Александровны

Отмечая в целом актуальность, научную новизну, теоретическую и практическую значимость проведенных исследований, оценивая положительно диссертационную работу Кутуковой Надежды Александровны, хотелось бы узнать мнение автора на вопросы:

- Каковы механизмы действия ацетилхолина в зависимости от времени его воздействия?
- Как полученные вами экспериментальные данные можно экстраполировать на условия *in vivo* при воспалительных заболеваниях у человека?

Заключение

Диссертационная работа Кутуковой Надежды Александровны «Механизмы холинергической регуляции рецепторных функций тучных клеток» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, выполненную на высоком научно-методическом уровне, в которой на основании выполненных автором исследований охарактеризованы особенности холинергической регуляции функциональной активности тучных клеток, имеющие важное теоретическое и практическое значение, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Кутукова Надежда Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук, профессор
Профессор кафедры иммунологии
ПСПбГМУ им. И.П.Павлова



Сесь Татьяна Павловна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел.

Административного отдела: 8 (812) 338-78-95, Факс.: 8 (812) 338-66-02, info@lspbgmu.ru
[mail: sestp@mail.ru](mailto:sestp@mail.ru)

