

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук Дубровиной Валентины Ивановны на диссертацию Семенова Альберта Геннадьевича «Цитогенетическая нестабильность, нарушение баланса пролиферации и апоптоза лимфоцитов у больных иксодовым клещевым боррелиозом», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

### Актуальность темы исследования

Актуальность темы диссертационной работы Семенова А.Г. обусловлена ростом заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом (ИКБ) за последние годы не только в России, но и за ее пределами, а также участвующими случаями рецидивирования и хронизации инфекционного процесса, в том числе и на фоне интенсивного противомикробного лечения. Важное значение для возникновения и развития инфекционного процесса имеет состояние антимикробной резистентности макроорганизма, поскольку многие инфекционные агенты способны напрямую или опосредованно влиять на регуляторные и эффекторные иммунные клетки, приводя к их структурно-функциональной дезорганизации и снижению эффективности иммунных реакций. В связи с чем исследование, посвященное выявлению особенностей и установлению закономерностей кариопатологических изменений и нарушений цитогенетического статуса, апоптотической и пролиферативной активностей лимфоцитов крови у больных острым и хроническим иксодовым клещевым боррелиозом, является актуальным.

### Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Соискателем впервые приведена подробная характеристика различных типов митотической патологии и хромосомных нарушений в лимфоцитах крови у больных ИКБ, свидетельствующих о цитогенетической нестабильности иммунокомпетентных клеток. Повышение в периферической крови числа лимфоцитов с количественными и структурными (преимущественно хроматидного типа) хромосомными абберациями, а также лимфоцитов с кариопатологией установлено как при остром, так и при хроническом варианте заболевания. Наряду с этим, у пациентов в острый период боррелиозной инфекции впервые был выявлен абберантный кариотип с увеличением прицентромерного района гомологичных хромосом 9 пары.

Приоритетными являются данные о влиянии одного из видов патогенных боррелий на лимфоциты человека в культуре *in vitro*, которые выявили дозозависимый эффект *Borrelia garinii* в отношении лимфоцитов периферической крови здоровых лиц, выражающийся в индукции апоптоза и формировании спектра цитогенетических

нарушений, аналогичных изменениям в лимфоцитах крови у больных с острым боррелиозом.

Автором впервые установлено, что независимо от варианта течения манифестной формы боррелиозной инфекции, регистрируется высокая антиген-индуцированная пролиферативная активность лимфоцитов крови в культуре *in vitro*. При этом усиление пролиферации лимфоцитов в острый период заболевания сочетается с активацией их апоптоза, тогда как при хронической инфекции интенсивность апоптоза лимфоцитов снижена, но регистрируется их высокая пролиферативная активность. Соискателем впервые было установлено, что нарушения цитогенетического статуса, апоптотической и пролиферативной активностей лимфоцитов у больных острым и хроническим боррелиозом формируются на фоне усиления спонтанной и антиген-индуцированной выработки клетками провоспалительных цитокинов IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 в культуре *in vitro*.

Научная новизна полученных результатов несомненна; их достоверность определяется достаточным объемом исследований, качественным и адекватным использованием комплекса современных методов цитогенетического и иммуноферментного анализа, лазерной проточной цитофлуориметрии и методов статистического анализа данных.

#### **Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации**

Положения, выносимые на защиту, и выводы по результатам диссертационного исследования в целом корректно сформулированы и основаны на достаточном объеме экспериментальных данных. Полнота и глубина анализа собственного материала в достаточной мере обосновывает выводы, вытекающие из полученных соискателем результатов, и соответствуют поставленным задачам и цели. Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня.

#### **Значимость для науки и практики результатов диссертации**

Значимость результатов проведенного исследования определяется тем, что полученные автором новые данные расширяют представления о цитопатическом влиянии патогенных боррелий на иммунокомпетентные клетки. Нарушения гомеостаза лимфоцитов при боррелиозной инфекции, характеризующиеся кариопатологическими изменениями, структурными и числовыми хромосомными абберациями, нарушением баланса процессов пролиферации и апоптоза, представляют теоретический и практический интерес для разработки подходов к направленной коррекции функциональной активности иммунокомпетентных клеток для предотвращения перехода к хроническому течению инфекции. Данные о патогенном воздействии вида *B. garinii* на

лимфоциты человека, выражающемся в усилении апоптоза, индукции хромосомных нарушений и нарушений митотической активности, обосновывают актуальность дальнейшего изучения особенностей иммунопатогенеза боррелиоза, вызванного другими видами патогенных боррелий, в том числе для разработки способов дифференциальной диагностики и прогнозирования неблагоприятного течения и исходов заболевания. Включение результатов диссертационной работы А.Г. Семенова в учебные программы по патофизиологии и микробиологии позволит расширить знания об этиологии и патогенезе иксодового клещевого боррелиоза.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа написана в традиционном стиле и в соответствии с предъявляемыми требованиями, изложена на 120 страницах, состоит из введения, четырех глав, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 224 источника, из которых 67 отечественных и 157 зарубежных. Работа хорошо иллюстрирована 14 таблицами и 12 рисунками.

Во введении автор обосновывает актуальность темы исследования, характеризует степень ее разработанности, формулирует цель и задачи, а также научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, ключевые характеристики методологии и методов исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности результатов, приводит сведения о публикациях, объеме и структуре диссертации.

В обзоре литературы автором проанализированы современные данные, касающиеся роли мононуклеарных лейкоцитов в патогенезе острой и хронической боррелиозной инфекции, охарактеризованы механизмы нарушения баланса пролиферации и апоптоза мононуклеарных лейкоцитов при инфекциях, а также описан феномен и механизмы цитогенетической нестабильности при бактериальных инфекциях. Глава написана в научно-литературном стиле изложения, легко и с интересом читается.

Во второй главе автором приводится общая характеристика обследованных пациентов, а также методы исследования в соответствии с поставленными задачами. При ознакомлении с разделами главы становится очевидным, что А.Г. Семенов использовал комплекс современных и информативных методов исследования, в том числе методы описательной статистики и корреляционного анализа.

В третьей главе приводится последовательное описание полученных результатов. Таблицы и графики информативны, не громоздки, легко интерпретируются.

В четвертой главе диссертационной работы автор проводит обобщение всех полученных результатов и их научное обоснование с привлечением данных отечественных и зарубежных ученых, касающихся проблемы патогенеза иксодового

клещевого боррелиоза и его осложнений, с акцентом на механизмы кариопатологических изменений и цитогенетических нарушений в лимфоцитах при инфекциях, нарушений их пролиферативной и апоптотической активности.

В диссертационной работе А.Г. Семенова представлена концептуальная патогенетическая схема, основанная на результатах собственных исследований и данных литературы, которая демонстрирует причинно-следственные отношения факторов, опосредующих цитогенетическую нестабильность, нарушение процессов пролиферации и апоптоза лимфоцитов периферической крови, а также их роль в механизмах врожденного и адаптивного противоборрелиозного иммунного ответа при остром и хроническом течении иксодового клещевого боррелиоза.

Результаты работы отражены в 5 выводах, которые лаконично сформулированы, логически обоснованы, полностью отвечают цели и задачам исследования. В целом, диссертационная работа является целостной и завершенной.

По материалам диссертации опубликовано 32 научные работы, из них 3 статьи в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 6 статей в ведущих рецензируемых журналах, индексируемых базами данных RSCI, Scopus, РИНЦ.

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации и отражает ее основные разделы и положения.

Принципиальных замечаний к работе не имею, однако в порядке дискуссии хотела бы задать ряд вопросов:

1. В формулировке цели диссертационной работы обосновано возможное применение результатов Вашего исследования – для разработки подходов к профилактике хронизации иксодового клещевого боррелиоза. Тем не менее, это не нашло отражение в разделе «Теоретическая и практическая значимость работы». Какие, по Вашему мнению, могут быть разработаны способы и методы профилактики хронического боррелиоза на основании полученных результатов?

2. Как известно, у боррелий комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato* отсутствуют токсин-кодирующие гены. Чем же обусловлена патогенность *B. garinii* и каковы механизмы цитопатического действия спирохет на лимфоциты крови?

Вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

#### **Заключение о соответствии диссертации требованиям**

#### **«Положения о присуждении ученых степеней»**

Диссертационная работа Семенова Альберта Геннадьевича «Цитогенетическая нестабильность, нарушение баланса пролиферации и апоптоза лимфоцитов у больных иксодовым клещевым боррелиозом», представленная на соискание учёной степени

кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи современной патологической физиологии, а именно установлены закономерности карิโอпатологических изменений и нарушений цитогенетического статуса, апоптотической и пролиферативной активностей лимфоцитов крови у больных иксодовым клещевым боррелиозом для разработки подходов к профилактике его хронизации. По актуальности, методическому обеспечению, научной новизне и ценности полученных результатов диссертационная работа Семенова Альберта Геннадьевича соответствует требованиям п. 9,10,11,13,14 Положения ВАК Минобрнауки России от 24 сентября 2013 г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент:

доктор биологических наук, Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, лаборатория патофизиологии, заведующая лабораторией

Дубровина Валентина Ивановна

«02» ноября 2023 г.

Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Адрес: 664047, Иркутская область, г. Иркутск, ул. Трилиссера, д. 78. Факс: 8 (3952) 220-140. Тел: +7(3952) 220-135. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru

Подпись В.И. Дубровиной удостоверяю:

заведующая отделом кадров и спецчасти института Шангарева Наталья Ильинична  
02.11.2023 г.



Согласна на сбор, обработку, хранение, размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России №662 от 01.07.2015), необходимых для работы Диссертационного Совета 24.1.187.01 (Д 001.038.02).