ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н. Першиной Ольги Викторовны на диссертацию Аблякимова Эльмара Тофиковича на тему «Лиганд-ассоциированная активация рецепторов витамина D и потенциальные точки приложения ее эффектов морфогенезе иммунного воспаления (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность темы диссертационного исследования

Морфогенетические аспекты иммунного воспаления остаются фундаментальной проблемой современной биомедицины, определяя патогенез широкого спектра патологий инфекционного, аутоиммунного и неопластического генеза. Ключевым звеном хронизации процесса выступают гранулематозные реакции. Данная форма продуктивного воспаления характеризуется формированием специфических макрофагальных агрегатов с трансформацией в эпителиоидные клетки, последующим склерозированием (фиброзом) и организацией тканевого инфильтрата. Диссертационная работа Аблякимова Э.Т. «Лиганд-ассоциированная активация рецепторов витамина D и потенциальные точки приложения ее эффектов морфогенезе иммунного воспаления (экспериментальное исследование)» посвящена актуальной проблеме – изучению закономерностей межклеточных взаимодействий в реализации иммунного гранулематозного воспаления, что представляет интерес для диагностики и патогенетической коррекции в иммунологии и практической медицине.

Иммунное воспаление лежит в основе широкого спектра хронических заболеваний. Несмотря на значительный прогресс в понимании клеточных и молекулярных механизмов иммунного ответа, остаётся недостаточно изученным вопрос регуляции морфогенеза воспалительных гранулём и их

перехода от острой стадии к хронической. Современные исследования всё более акцентируют внимание на роли иммунных контрольных точек и сигнальных путей в регуляции воспалительных процессов. Лиганд-ассоциированная активация рецепторов витамина D (VDR) рассматривается как один из ключевых механизмов, способных влиять на морфогенез иммунного воспаления через модуляцию клеточных субпопуляций и цитокинового профиля. Это открывает перспективы для поиска новых точек приложения терапевтических стратегий, направленных на снижение хронического воспаления и предупреждение его осложнений. В настоящее время приоритетными являются исследования морфологических и молекулярно-генетических подтипов иммунного воспаления. Существенное значение имеет применение принципов доказательной медицины, а также разработка профилактических и терапевтических подходов, опирающихся на современные представления о патогенезе. Исходя из вышеизложенного, диссертационное исследование Аблякимова Эльмара Тофиковича считаю актуальным.

Научная новизна результатов исследования, выводов и рекомендаций полнота опубликования результатов

Научная новизна диссертационной работы несомненна. Эскалация заболеваемости аутоиммунными патологиями во всем мире вступает в диссонанс с недостаточной изученностью их фундаментальных молекулярных механизмов. Поэтому перспективна разработка новых экспериментальных моделей для изучения патогенеза иммунного воспаления и поиска безопасных средств для модуляции иммунного ответа. Несомненным преимуществом работы является создание периферической (интрадермальной) экспериментальной модели супероксиддисмутаза А-индуцированного иммунного гранулематозного воспаления. В диссертации на помощью модели саркоидоз-подобного гранулематоза исследовано влияние лиганд-

опосредованной активации рецептора витамина D на иммунопатологические процессы и морфологию тканей. Показано, как эти изменения перестраивают межклеточные взаимодействия между антиген-презентирующими клетками (макрофагами и дендритными клетками) и лимфоцитами (Т- и В-клетками) в очаге воспаления. В работе использованы современные высокотехнологичные гистологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические методы, позволившие автору провести комплексное патоморфологическое исследование. Установлены специфические изменения топографии антигенпрезентирующих клеток (CD1a, CD68) и лимфоцитов (CD3, CD20), сопряженные с модуляцией транскрипции генов цитокинового каскада (IL-1beta, IL-10, TNF-alpha). Выявлено, что ключевым механизмом регуляции является усиление экспрессии лиганда программируемой клеточной гибели PD-L1 на фоне фармакологической активации рецептора витамина D (VDR). Полученные результаты углубляют понимание механизмов иммунного воспаления на клеточном и молекулярном уровнях.

Новым результатом диссертационного исследования стала экспериментальная оценка эффективности парикальцитола (200 нг на животное). Показана его способность предотвращать или смягчать гистопатологические изменения в очаге гранулематозного воспаления. На основании морфологических и молекулярно-генетических показателей получены экспериментальные аргументы в пользу регуляторной роли лиганд-ассоциированной активации VDR в формировании гранулематозного иммунного ответа и обоснованности её использования в патогенетически направленных терапевтических подходах.

В диссертации Аблякимова Эльмара Тофиковича обоснована необходимость разработки новых подходов и заложена основа для усовершенствования диагностики и терапии с помощью комплексного морфологического и молекулярно-генетического анализа. Предложенная стратегия учитывает не только иммунный дисбаланс, но и роль контрольных

точек иммунитета, в частности PD-L1, в патогенезе очага гранулематозного воспаления.

Выявленные фундаментальные закономерности и подходы к оценке иммунного воспаления, а также разработанный экспериментальный способ создания ее модели отличаются существенной новизной, что подтверждено публикациями в рецензируемых изданиях. По материалам опубликовано 10 работ: 3 статьи в журналах, индексируемых в Scopus и 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК России по шифру специальности работы, 4 работы в сборниках материалов конференций (2 международные и 2 региональные).

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании Аблякимова Э.Т., основаны на достаточном количестве экспериментальных исследований, выполненных в виварии; достаточном наборе методик исследования иммунного воспаления у животных, а также использованием адекватных методов статистической обработки результатов. Достоверность полученных данных обеспечивается анализом представленных в работе материалов, анализом публикаций российских и зарубежных авторов по данной теме, исследованием работ, отражающих практические результаты в области патологической физиологии человека и животных, в частности патогенеза развития иммунной гранулёмы и её сопряженности с воспалительными и иммунными реакциями на молекулярном и клеточном уровнях. На мой взгляд, очень ценно в методологии работы грамотное применение экспериментального подхода. Это позволило автору на достоверной модели установить поэтапные морфологические и молекулярные трансформации в коже на фоне лиганд-ассоциированной активации рецепторов витамина D и далее всесторонне исследовать изменения в очаге гранулематозного воспаления в условиях различных схем терапии.

Эксперимент осуществляли на базе вивария Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», при этом морфологические и молекулярно-генетические исследования проводились в лицензированных подразделениях патоморфологии и молекулярной онкологии Центральной научно-исследовательской лаборатории Инжинирингового центра «Генетические и клеточные биотехнологии» Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». Публикации автора за период с 2023 года по настоящее время показывают его активную научно-исследовательскую работу в области экспериментальной патофизиологии.

Полученные диссертантом результаты свидетельствуют о полном решении поставленных задач и обоснованности положений, выносимых на защиту. Выводы, в целом, логически вытекают из полученных результатов. Практические рекомендации и обозначенные перспективы внедрения результатов в практику создают патогенетическую основу для практического применения парикальцитола и проведения его дальнейших исследований.

Структура диссертации, ее оформление и содержание

Диссертационная работа структурирована классически, содержит введение, обзор литературы, главу, описывающую материалы и методы исследования, главу с результатами собственных исследований, главу обсуждения результатов исследования, заключение, выводы, перспективы дальнейших исследований, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений и список литературы, содержащий 260 наименований современных работ. Диссертация изложена на 166 страницах текста, иллюстрирована 10 таблицами и 50 рисунками.

Во введении кратко и емко отражена наиболее актуальная информация по теме исследования, сделано обоснование научной новизны выбранной

тематики, её актуальности, адекватно сформулирована цель, задачи исследования, доказана теоретическая и практическая значимость, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, указаны сведения об апробации авторских разработок и их публикации в профильных изданиях, подробно указан вклад автора в работу.

В первой главе автор анализирует современные представления о структурно-функциональной организации гена и рецептора витамина D, а также особенности синтеза, метаболизма и физиологической роли витамина D (VD). Рассматриваются «неклассические» эффекты витамина D и потенциальная взаимосвязь комплекса, образованного рецептором витамина D и его лигандом, с рецепторами иммунных контрольных точек. На основе достаточного количества источников отечественной и мировой литературы представлены современные данные о продуктивном гранулематозном воспалении и показана роль VDR в его реализации. Глава написана грамотным литературным языком.

Вторая глава посвящена описанию экспериментальной модели и дизайна исследования, включая обоснование выбора парикальцитола и супероксиддисмутазы А (SOD A). Рассмотрены условия содержания лабораторных животных и приведены этические аспекты, соответствующие современным требованиям биомедицинских исследований. Подробно описаны методы, применяемые для изучения гранулематозного воспаления, а также подходы к комплексной оценке морфологических и иммунопатологических изменений. В то же время в главе четко не обозначены критерии отнесения иммунных гранулем, исследованных в диссертации, к зрелым и незрелым. Отдельное внимание уделено методам статистической обработки полученных данных, что обеспечивает достоверность и воспроизводимость результатов исследования.

В третьей главе представлены результаты анализа морфологических изменений при SOD A индуцированном гранулематозном воспалении у крыс до

и после парентерального введения парикальцитола. В начале главы подробно описаны гистологические особенности гранулематозного инфильтрата у животных контрольной и экспериментальной групп, включая структурно-функциональные характеристики клеточных элементов. Далее рассмотрены иммуногистохимические изменения в очаге гранулематозного воспаления, отражающие динамику распределения и активности основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток. На мой взгляд, диссертационная работы только бы выиграла, если бы автор провел гистологическое и ИГХ исследование кожного покрова группы животных без воздействия и сравнил полученные результаты на фоне действия препарата и без него. В диссертации проведено сравнение только с патологическим контролем. Для определенных показателей (описание гранулематозного воспаления) такой подход подходит, однако, когда говорится о терапевтическом эффекте, корректнее проводиться сравнение еще и с исходными показателями. Завершающая часть главы посвящена молекулярно-генетическому анализу экспрессии мРНК генов про- и противовоспалительных интерлейкинов, что позволило комплексно оценить влияние парикальцитола на регуляцию иммунного ответа в условиях индуцированного гранулематозного воспаления.

В четвёртой главе на основании полученных данных проведено их сопоставление с результатами отечественных и зарубежных исследований. Автор анализирует ключевые выводы, выявляет совпадения и различия в интерпретации полученных результатов, а также обосновывает их значение для понимания патогенеза гранулематозного иммунного воспаления. В разделе представлены аргументированные объяснения выявленных закономерностей, обсуждаются возможные механизмы действия рецептора витамина D и его взаимодействие с иммунными контрольными точками. Завершающая часть главы посвящена итоговому анализу, где автор формулирует основные положения исследования, подчёркивает их научную и практическую значимость, а также определяет перспективные направления дальнейших

исследований. Несомненным преимуществом главы являются рисунки, в которых диссертант кратко демонстрирует основные выводы диссертационной работы.

В заключении Эльмар Тофикович коротко представляет суть наиболее значимых фундаментальных результатов выполненной работы и указывает ценность их практического применения.

Диссертация завершается шестью основными выводами и практическими рекомендациями, основанными на фактических данных, полученных автором в ходе самостоятельных исследований. Выводы отражают достижение поставленной цели и подтверждают успешное решение всех задач работы. Каждый вывод аргументирован и логично вытекает из представленных результатов, что обеспечивает их научную достоверность и внутреннюю согласованность. К сожалению, в 3-м выводе отсутствует расшифровка групп. В частности, фраза «…особенно в экспериментальных группах 1 и 2…» в 3-м выводе не позволяет однозначно определить о каких группах идет речь. Практические рекомендации основаны на интеграции морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических данных, что подчёркивает их прикладную значимость для клинической и экспериментальной медицины. Таким образом, заключительная часть диссертации демонстрирует как теоретическую новизну исследования, так и его практическую ценность, определяя перспективные направления дальнейших научных разработок и внедрения полученных результатов в медицинскую практику.

Работа написана в хорошем научно-литературном стиле, язык изложения четкий и ясный. Текст логичный, краткий, без повторов, уместны обобщения и ссылки на результаты исследователей в обзоре литературы и при обсуждении. Следует подчеркнуть, что все разделы хорошо иллюстрированы. К таблицам, оформленным наглядно и структурно, с логичным распределением цифровых данных и указанием статистически значимых отличий между группами

сравнения, имеются пояснения, а к рисункам и диаграммам – детальные подписи, не оставляющие сомнений в обоснованности авторских интерпретаций.

Результаты изложены в автореферате, оформление которого не вполне соответствует ГОСТу, хотя и достаточно отражает содержание, основные положения и выводы всей работы. В частности, во введении автореферата в пункте «Актуальность темы исследования и степень ее разработанности» текст в диссертации и автореферате не совпадают. Актуальность исследования в автореферате и диссертации должна быть идентичной, то есть вся вступительная часть в автореферате должна полностью соответствовать тексту в диссертации. Далее в тексте автореферата диссертации в пункте «Основное содержание работы» не раскрыто содержание всех глав диссертации, отсутствует описание главы «Обзор литературы».

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Эльмаром Тофиковичем предложен оригинальный способ моделирования интрадермального саркоидоз-подобного воспаления у лабораторных крыс Wistar с последующей фармакологической коррекцией парикальцитолом и морфологической верификацией. Данный подход воспроизводит ключевые иммунные межклеточные взаимодействия в очаге гранулематозного воспаления на разных стадиях аллергической реакции, что подтверждается оценкой маркеров макрофагального (CD1a и CD68) и лимфоидного (CD3 и CD20) ряда, а также маркеров экспрессии мРНК генов провоспалительных (IL-1β и TNF-α) и противовоспалительных (IL-10) интерлейкинов.

Выбор внутрибрюшного пути введения парикальцитола демонстрирует методологические преимущества, позволяя минимизировать риск воспалительных осложнений и обеспечивая возможность поэтапного морфологического анализа с коррекцией дозировки. Это соответствует

современным биоэтическим требованиям и способствует снижению числа экспериментальных животных.

Впервые показано, что лиганд-ассоциированная активация рецепторов витамина D играет важную патогенетическую роль в регуляции гранулематозного иммунного воспаления, воздействуя на ключевые звенья иммунного ответа. На основе полученных данных, может быть разработан алгоритм морфологической и молекулярно-генетической диагностики, а также метод таргетной коррекции иммунного воспаления в зависимости от стадии аллергической реакции.

Особую научную ценность представляет выявленная взаимосвязь комплекса VDR-VD с белками иммунных контрольных точек (PD-L1), ранее практически не описанная в мировой литературе. Это открывает новые перспективы для фундаментальной иммунологии и формирует основу для разработки патогенетически обоснованных терапевтических стратегий в клинической практике.

У автора имеются внедрения разработок в образовательную деятельность. Основные положения, вошедшие в диссертационное исследование, внедрены в диагностическую работу Отдела патоморфологии и молекулярной онкологии Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», г. Симферополь и в образовательные программы студентов, ординаторов, аспирантов кафедры общей и клинической патофизиологии, кафедры патологической анатомии с секционным курсом и кафедры базисной и клинической фармакологии Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского».

Замечания по диссертации

Существенных методологических или концептуальных замечаний по диссертационной работе не выявлено. Отдельные опечатки и стилистические

неточности, встречающиеся в тексте, носят технический характер и не оказывают влияния на научную ценность исследования.

Работа отличается высоким уровнем выполнения, обладает значительной новизной и практической значимостью, что позволяет оценить её результаты как значимый вклад в развитие науки и медицинской практики. Выбор маркеров обоснован научной гипотезой, а результаты представлены в качестве объективных данных ее проверки. Таким образом, указанные недостатки не снижают ценности и научной значимости проведенного исследования.

При прочтении работы возник ряд дискуссионных вопросов и замечаний:

1. Уточните, пожалуйста, почему результаты исследования уровня экспрессии маркеров CD1a, CD3, CD20, CD68 и PD-L1 представлены на рисунках и в таблицах, а экспрессия рецепторов витамина D в гранулематозном инфильтрате – только на рисунках, без количественной оценки уровня экспрессии?

2. Известно, что в саркоидных гранулёмах преобладают $CD4^+$ Т-клетки, а $CD8^+$ Т-клетки присутствуют, но в меньшем количестве. Уточните, пожалуйста, почему при иммуногистохимическом исследовании определялась только общая популяция CD3 позитивных клеток, а не отдельно каждая популяция $CD4^+$ Т-клетки и $CD8^+$ Т-клетки? Это позволило бы автору более детально проанализировать полученные результаты.

3. Как вы объясняете парадоксальное увеличение экспрессии В-лимфоцитов наряду со снижением Т-лимфоцитов – разве это не противоречит общепринятой теории иммунного ответа?

4. Почему изменение экспрессии PD-L1 является важным показателем в патогенезе гранулематозного воспаления?

Заключение о соответствии диссертации требованиям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

Диссертационная работа Аблякимова Эльмара Тофиковича на тему «Лиганд-ассоциированная активация рецепторов витамина D и потенциальные точки приложения ее эффектов морфогенезе иммунного воспаления (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, представляет собой законченное научное исследование, являющееся актуальной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой поставлена и успешно решена важная для патофизиологии задача изучения эффектов парикальцитола в зависимости от начала его введения согласно стадиям морфогенеза гранулематозного воспаления.

Заключение

Диссертация Аблякимова Эльмара Тофиковича на тему «Лиганд-ассоциированная активация рецепторов витамина D и потенциальные точки приложения ее эффектов морфогенезе иммунного воспаления (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научно-практической задачи изучения закономерностей межклеточных взаимодействий в реализации иммунного гранулематозного воспаления на фоне воздействия парикальцитола.

По своей актуальности, научной новизне, практическому значению, глубине и объему проведенных исследований, а также достоверности полученных результатов диссертация Аблякимова Эльмара Тофиковича соответствует п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г №842

(в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент:
доктор медицинских наук,
старший научный сотрудник лаборатории
регенеративной фармакологии
Научно-исследовательского института фармакологии
и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук» Российской Федерации

Першина Ольга Викторовна

«07» сентября 2026 г

Подпись доктора медицинских наук,
Першиной Ольги Викторовны заверяю

Подпись О.В. Першиной удостоверяю
Ученый секретарь
Томского НИМЦ, канд. биол. наук
И.Ю. Хитринская

Федеральное государственное бюджетное научного учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Российской Федерации (ФГБНУ «Томский НИМЦ»). Адрес: 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3,
Телефон: +7 (3822) 41-83-75. E-mail: center@tnimc.ru, Официальный сайт https://www.tnimc.ru/