

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой морфологии человека ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, члена-корреспондента РАН, профессора Банина Виктора Васильевича на диссертацию Кашина Александра Дмитриевича «Морфофункциональные особенности эндотелия лимфатического капилляра, лимфатического протока и краевого синуса лимфатического узла», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.01 – Анатомия человека (биологические науки).

Актуальность темы исследования

Морфологии лимфатического эндотелия посвящено большое количество фундаментальных исследований отечественных и зарубежных ученых. Между тем, в последние годы, с развитием методов молекулярной биологии наши представления о структуре и функциях лимфоносных путей меняются. Стало понятно, что даже незначительные морфологические изменения стенки лимфоносного русла могут привести к развитию патологий, напрямую не связанной с лимфатической системой, например, сердечно-сосудистых, неврологических заболеваний, ожирения и ряда других. Появилась необходимость в детализации строения лимфатических сосудов, в частности эндотелия, и поиска доказательств его гетерогенности в различных органах и тканях.

Одним из быстро развивающихся направлений современной фармакологии является поиск механизмов и путей адресной доставки терапевтических молекул к клеткам-мишеням. Изучается возможность таргетной терапии по лимфоносному руслу.

Перечисленные факты свидетельствуют об актуальности диссертационной работы Кашина Александра Дмитриевича, целью которой

явился анализ ультраструктуры эндотелия лимфатического капилляра, лимфатического протока и краевого синуса лимфатического узла.

Научная новизна

В работе впервые комплексом электронно-микроскопических методов, в том числе с помощью электронной микроскопии высокого разрешения, проведен сравнительный анализ ультраструктуры эндотелиальных клеток лимфатического русла с разной проницаемостью пласта: лимфатического капилляра, краевого синуса лимфатического узла и грудного протока. Были получены морфологические доказательства формирования в лимфатическом капилляре кишечной ворсинки крысы комплекса структур, способных функционировать как внутривенный клапан, обеспечивающий односторонний ток лимфы в просвет сосуда. Подобная структура была найдена в 2007 году в лимфатическом капилляре трахеи и названа П. Балуксом синусоидным контактом. Эти данные дополняют наши представления о механизмах транспорта макромолекул в процессе всасывания лимфы.

Новыми являются данные об отсутствии транцитоза хиломикронов диаметром 30-100 нм в лимфатическом капилляре кишечной ворсинки крысы в условиях, исключающих избыточную липидную нагрузку на слизистую оболочку тонкой кишки. Впервые с помощью электронно-микроскопической томографии проведен детальный анализ структуры комплекса Гольджи в эндотелии лимфатического капилляра, краевого синуса лимфатического узла и грудного протока и доказана низкая функциональная активность органеллы, в том числе и после липидной нагрузки.

Теоретическая значимость

Теоретическая значимость исследования заключается в уточнении механизма транспорта макромолекул липидной природы диаметром 30-100 нм через стенку лимфатического капилляра и роли макрофагов в транспорте хиломикронов в крайном синусе лимфатического узла. Морфологические доказательства гетерогенности эндотелиального пласта, обуславливающие

его разную проницаемость в лимфатическом капилляре, краевом синусе лимфатического узла и протоке способствуют пониманию клеточных механизмов развития ряда заболеваний, в том числе лимфедемы, ожирения и других.

Практическое значение работы

Полученные данные о механизмах транспорта хиломикронов диаметром 30-100 нм могут быть использованы при разработке липоидных носителей фармакологических препаратов для доставки клеткам-мишеням по лимфоносному руслу.

Кишечная ворсинка, как экспериментальная модель транспорта макромолекул, может использоваться для дальнейшего поиска и изучения молекулярных конструкций на основе липофильных низкомолекулярных лекарственных препаратов, которые после всасывания в кишечнике включались бы в состав хиломикрона; в исследованиях проблем доставки терапевтических молекул и удержания их в лимфатических узлах.

Хиломикрон, контраст которого усилен методом ОТОТО, можно использовать в качестве маркерной молекулы для изучения механизмов транспорта, всасывания, проницаемости, и другое методами электронной микроскопии.

Основные результаты диссертационного исследования включены в учебный процесс кафедры анатомии, топографической анатомии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедры общей химической технологии ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований с иллюстрациями, обсуждения результатов, заключения, выводов, списка литературы. Работа

проиллюстрирована 6 таблицами и 19 рисунками. Библиография включает 207 источников, в том числе 38 отечественных и 169 иностранных.

Результаты проведенных исследований отражены в 10 научных работах, из которых 2 опубликованы в научных рецензируемых журналах из списка ВАК РФ, в том числе 1 публикация в индексируемой международной реферативной базе данных Scopus.

Степень обоснованности используемых методов, полученных результатов и выводов диссертации

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием линейных лабораторных животных, достаточным количеством наблюдений, выбором комплекса современных методов исследования и воспроизводимостью результатов. Научные положения, выводы и рекомендации аргументированы и подтверждаются электронограммами и другими полученными данными.

Вопросы и замечания

Существенных замечаний по содержанию диссертации и достоверности представленных результатов нет. Гипотеза о механизме резорбции в просвет лимфатического капилляра интересна, но некоторые моменты в ней не очень проработаны. В частности, остается неясными причины, которые вызывают заполнение просвета интерстициальной жидкостью в фазу покоя. С чем связана генерация отрицательного, по отношению к интерстицию, давления в просвете капилляра.

Заключение

Диссертация Кашина Александра Дмитриевича на тему «Морфофункциональные особенности эндотелия лимфатического капилляра, лимфатического протока и краевого синуса лимфатического узла», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.01 – Анатомия человека (биологические науки) является самостоятельной законченной научной работой, содержащей новые данные о структуре эндотелия лимфатического

