

В диссертационный совет 24.2.340.06 при
Национальном исследовательском
Нижегородском государственном
университете им. И.И. Лобачевского

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Безрукова Николая Александровича «Морфомеханический и функциональный статус нейтрофила в модели экспериментальной бактериемии», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных.

Нейтрофильные гранулоциты представляют собой гетерогенную совокупность пластичных клеток с разнообразными фенотипическими характеристиками и функциями, являющихся важнейшей составляющей врожденного иммунитета. Значимость роли нейтрофилов в борьбе с инфекционными агентами известна со времен Ильи Ильича Мечникова, однако на сегодняшний день представления о противомикробных стратегиях нейтрофильных гранулоцитов расширились и перешли на новый уровень как в понимании сложности и разнообразия механизмов их реализации, так и в возможностях по их изучению и моделированию в условиях *in vivo* и *ex vivo*. Для реализации большинства эффекторных функций, особенно в условиях инфекции, нейтрофилам необходимо осуществить каскадный многоэтапный процесс перехода из сосудистого русла в ткань, в котором помимо нейтрофилов участвуют эндотелиоциты, а также микроорганизмы. Поэтому полноценность и адекватность всех стадий рекрутирования нейтрофилов в ткани зависит от каждого из этих участников. С другой стороны, в условиях бактериемии активированные в кровотоке нейтрофилы могут способствовать развитию эндотелиального повреждения, микрососудистого тромбообразования и органной дисфункции, лежащих в основе патогенеза такого тяжелого патологического процесса как сепсис. Детальное изучение физиологии и механизмов регуляции взаимодействия нейтрофилов и эндотелиоцитов, а также возникающих при этом поведенческих, морфологических и функциональных клеточных трансформаций и перестроек, особенно в условиях моделирования бактериальной инфекции, может стать основой для

формирования новых патогенетических концепций, а также профилактических, терапевтических и диагностических подходов в отношении системно-воспалительных заболеваний. В этой связи диссертационное исследование Безрукова Н.А. можно охарактеризовать как актуальное, крайне важное и перспективное для науки и практики.

Целью диссертационной работы Безрукова Н.А. явилось выявление морфофункциональных изменений нейтрофилов и эндотелиоцитов и вязко-упругих характеристик их мембран в процессе трансэндотелиальной миграции и миграции вдоль сосудистого русла в модели экспериментальной бактериемии. Для достижения данной цели были поставлены и последовательно решены 7 задач, на основании чего было сформулировано 4 основных положения, выносимых на защиту. Ключевые результаты диссертационного исследования отражены в 8 выводах.

Автором были разработаны вертикальная и горизонтальная модели исследования миграционных процессов нейтрофилов по градиенту хемоаттракции *ex vivo*. Установлено, что при реализации трансэндотелиальной миграции в условиях моделирования бактериемии нейтрофилы демонстрируют морфологическую и механическую неоднородность. Выявлено, что направленная миграция нейтрофилов обусловлена хемоаттрактантами бактериальных штаммов и характеризуется видоспецифичностью, в то время как биохимические хемоаттрактанты могут усиливать этот процесс, не вызывая его самостоятельно. Автор продемонстрировал, что в процессе миграции нейтрофилы образуют крупные агрегаты (в горизонтальной и проточной системах) или роение (в вертикальной модели), установив, что такое поведение клеток, во-первых, формирует «зоны входа» в монослой эндотелия для миграции нейтрофилов; во-вторых, увеличение числа праймированных нейтрофилов, взаимодействующих с эндотелиоцитами, приводит к активации последних и синтезу ими активных форм кислорода и азота. При этом нейтрофилы склонны к миграции по границам межклеточных контактов эндотелиального монослоя, что характеризуется минимальными энергетическими затратами. Автором впервые визуализирован феномен обратной миграции нейтрофилов из очага бактериального воспаления в сосудистое русло методом высокоразрешающей микроскопии. С помощью специальной методики «наноинвазивного переноса» и применения высокоточного наноамперометрического метода измерения детектировано возникновение респираторного взрыва праймированных нейтрофилов при адгезионном контакте с эндотелием. Показано, что в присутствии бактерий эндотелиоциты изменяют свою морфологию, что сопровождается снижением площади клеток и формированием длинных фибрилл, которые могут провоцировать образование нейтрофильных внеклеточных ловушек.

Результаты исследования Безрукова Н.А. расширяют представления о вкладе биомеханических свойств и динамики морфо-функциональных характеристик нейтрофилов и эндотелиоцитов в процессах миграции вдоль поверхности сосудов и трансэндотелиально в модели бактериемии, а разработанные автором модели миграции могут быть использованы для исследования других физиологических и патологических процессов. Выявленные закономерности поведения нейтрофилов при трансэндотелиальной миграции могут послужить основой для разработки новых терапевтических подходов в концепции контролируемого воспаления.

Диссертационная работа Безрукова Н.А. является самостоятельным завершенным научным исследованием, выполненным на высоком методологическом уровне, написанным грамотным научным языком с использованием большого количества (65) иллюстраций; имеет хорошо продуманный дизайн, адекватно выбранные методы статистической обработки данных, что подтверждает достоверность полученных автором результатов.

Результаты диссертационного исследования Безрукова Н.А. представлены в 28 печатных работах, 12 из которых опубликованы в научных журналах, индексируемых в базах Scopus и Web of Science, 16 – тезисы докладов на международных и всероссийских научных конференциях.

Существенных замечаний по автореферату нет.

На основании вышеизложенного следует заключить, что диссертационная работа Безрукова Николая Александровича на тему «Морфомеханический и функциональный статус нейтрофила в модели экспериментальной бактериемии», соответствует формуле специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных и полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ему искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных.

Кандидат медицинских наук,
доцент кафедры микробиологии,
вирусологии и иммунологии федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Южно-Уральский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Е.А. Мезенцева

Контактная информация: Мезенцева Елена Анатольевна, кандидат медицинских наук (14.00.36 - аллергология и иммунология), доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454141 Российская Федерация, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, e-mail: alena_mez_75@mail.ru, моб. тел.: +79028922843.

Подпись Мезенцевой Е.А. заверяю:
12.05.2026



Долгих Д.С.