

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
Д001.004.01 НА БАЗЕ ФГБНУ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от «25» января 2018 г. № 1
о присуждении Чернышевой Мария Борисовне, гражданке Российской
Федерации ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Морфологические изменения ободочной кишки при экспериментальном алиментарном ожирении» по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология принята к защите 23 ноября 2017 года протокол № 20 диссертационным советом Д 001.004.01 на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (117418 г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3), сайт организации [www. morfolhum.ru](http://www.morfolhum.ru), созданном в соответствии с приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11 апреля 2012 г.

Соискатель Чернышева Мария Борисовна, 1991 года рождения, в 2013 году окончила кафедру эмбриологии биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова по специальности «физиолог». С 2013 по 2016 гг. обучалась в аспирантуре ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека». С 2016 г. по настоящее время соискатель работает младшим научным сотрудником в лаборатории иммуноморфологии воспаления ФГБНУ «НИИ морфологии человека».

Научный руководитель Макарова Ольга Васильевна, профессор, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией иммуноморфологии воспаления ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека».

Официальные оппоненты:

1. **Щербаков Иван Тимофеевич**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отдела ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

2. **Ерохина Мария Владиславовна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко) дала положительное заключение, подписанное заведующей кафедрой нормальной анатомии человека, доктором медицинских наук, доцентом Алексеевой Н.Т., в котором указано, что диссертация Чернышевой М.Б. соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, а сам автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

По материалам диссертационного исследования опубликованы 7 работ, из них 3 статьи в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук и 4 публикации представлены в материалах конференций. Все работы написаны в соавторстве, в 6 публикациях соискатель является первым автором, общий объем публикаций 28 страниц.

Наиболее значимые работы:

1. Чернышева М.Б., Макарова М.А., Цветков И.С. Морфологические изменения внутренних органов у крыс при длительном избыточном потреблении углеводов и жиров // Морфологические ведомости. 2014. - №3. - С.74-78
2. Чернышева М.Б., Цветков И.С., Диатроптов М.Е., Макарова О.В. Морфологические изменения внутренних органов и метаболические нарушения при экспериментальном алиментарном ожирении // Клиническая и экспериментальная морфология. 2016. - Т. 17. - №1. - С.44-51.
3. Чернышева М.Б., Цветков И.С., Козловская Г.В., Макарова О.В. Морфологические изменения ободочной кишки у крыс Спрейг-Доули при ожирении // Клиническая и экспериментальная морфология. 2016. - Т. 19.- №3. - С.54-62.1.

Недостовверные сведения об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, в работе отсутствуют.

На автореферат поступили отзывы: от доктора биологических наук, профессора кафедры эмбриологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова» Голиченкова В.А. и от кандидата биологических наук, старшего преподавателя кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России Осмоловской Е.Ю.

Отзывы положительные, критических замечаний в отзывах по представленной работе нет. Отзывы содержат информацию об актуальности настоящего исследования, новизне полученных результатов и значимости их для науки и практики. Отмечено, что диссертационная работа выполнена в

полном объеме на высоком научном уровне, выводы диссертации достоверны и полностью отражают поставленные задачи.

Выбор ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко в качестве **ведущей организации** обоснован тем, что на кафедре нормальной анатомии человека в течение многих лет проводятся морфологические исследования органов пищеварительной системы при различных внешних воздействиях. Выбор оппонентов обоснован тем, что: 1. **Щербаков Иван Тимофеевич**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отдела ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора является одним из ведущих специалистов в области морфологии невоспалительных и воспалительных заболеваний кишечника; 2. **Мария Владиславовна Ерохина**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», ее научные труды посвящены изучению морфологических изменений эпителиального барьера толстой кишки и других барьерных органов в норме и при воспалительных процессах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании проведенных соискателем исследований **разработана** новая научная идея о развитии при алиментарном ожирении изменений структуры эпителиального барьера и иммунной системы слизистой оболочки ободочной кишки; **предложена** научная гипотеза о том, что при экспериментальном алиментарном ожирении метаболические нарушения и воспалительные изменения в жировой ткани сопровождаются нарушениями эпителиального барьера, состава микрофлоры и иммунной системы слизистой оболочки толстой кишки; **доказано**, что при алиментарном ожирении у крыс в ободочной кишке развиваются реактивные изменения - снижается содержание нейтральных и высокосульфатированных муцинов в бокаловидных клетках и нарушается состав микрофлоры, увеличивается количество иммунокомпетентных клеток - лимфоцитов,

нейтрофилов и CD68-положительных макрофагов, что сочетается с усилением процессов ремоделирования коллагенового матрикса собственной пластинки слизистой оболочки.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что на оригинальной модели алиментарного ожирения, развивающегося при длительном использовании адипогенного рациона с повышенным содержанием пальмового масла и фруктозы, **доказаны следующие положения:** у крыс при ожирении развивается жировая дистрофия печени, липоматоз поджелудочной железы, гипертрофия адипоцитов, повышение содержания CD68-положительных макрофагов, а также метаболические нарушения в виде гиперинсулинемии, повышения содержания триглицеридов и эндотоксина в сыворотке крови. Впервые на данной экспериментальной модели охарактеризованы морфологические изменения слизистой оболочки ободочной кишки, проявляющиеся реактивными изменениями, обусловленными активацией локального компартмента иммунной системы, снижается объемная доля ШИК-позитивных бокаловидных клеток и содержание в них нейтральных и высокосульфатированных гликопротеинов, что сочетается с уменьшением в составе микрофлоры количества бактерий типа *Bacteroidetes* и вида *Akkermansia muciniphila*. Полученные результаты расширяют представления об изменении структур эпителиального барьера и иммунной системы слизистой оболочки толстой кишки и состава микрофлоры при ожирении.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих классических и современных методов исследования. Изучение морфологических изменений ободочной кишки проведено на оригинальной высоковоспроизводимой у 85% крыс модели алиментарного ожирения, детально охарактеризованной по основным биохимическим, иммунологическим и морфологическим параметрам. В работе использованы адекватные цели и задачам исследования массометрические, биохимические, гистологические, гистохимические,

иммуногистохимические, морфометрические, культуральные методы, проточная цитофлуориметрия, иммуноферментный анализ и количественная ПЦР в реальном времени. Проведено обобщение, анализ и адекватная статистическая обработка данных; **изложены** экспериментальные доказательства того, что при алиментарном ожирении у крыс в слизистой оболочке ободочной кишки развиваются реактивные изменения с увеличением количества иммунокомпетентных клеток, снижается содержание нейтральных и высокосульфатированных муцинов и нарушается состав микрофлоры с уменьшением *Bacteroidetes* и вида *Akkermansia muciniphila*.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что полученные на экспериментальной модели ожирения данные о цитофизиологических изменениях бокаловидных клеток, активации иммунной системы слизистой оболочки, изменении состава микрофлоры ободочной кишки следует учитывать при разработке алгоритма исследования морфофункциональных изменений ободочной кишки при ожирении у человека. Разработанная автором оригинальная модель длительного экспериментального ожирения целесообразно использовать для проведения научных исследований.

Оценка достоверности результатов работы выявила, что исследование выполнено на достаточном количестве животных: 50 крыс Спрейг-Доули. Результаты получены на сертифицированном оборудовании, использованы современные приборы и специализированные программы анализа: аппараты для гистологической проводки и заключения в гистамикс Tissue-Tek VIP5Jr (Sakura, USA) и Tissue-Tek TEC (Sakura, USA), микротом Microm HM340E (Thermo Scientific, USA); микроскоп Axioplan 2 imaging (Carl Zeiss, Германия), программное обеспечение ImageScope (Leica Microsystems, Германия), PhotoM1.21 (freeware, разработчик А. Черниговский, 2000–2001, http://t_lambda.chat.ru/) и ImageJ (Fiji; freeware, разработчик W. Rasband, rsb.info.nih.gov/ij/); автоматический биохимический анализатор Mindray BS 200

(КНР); микропланшетный фотометр Anthos 2010 Standart Plus ("Biochrom", Великобритания), проточный цитофлуориметр CITOMICS FC 500 ("Beckman Coulter", США); спектрофотометр BioSpec-nano (Shimadzu, Япония), детектирующий амплификатор со встроенным программным обеспечением для первичной обработки показателей Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия). Статистическую обработку полученных данных проводили в программе STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США).

Теоретическое обоснование исследования построено на основе детального изучения данных других авторов о механизмах ожирения и сопутствующих ему метаболических, иммунологических и морфологических изменениях у человека и лабораторных животных; **использовано сравнение** собственных данных и результатов, полученных ранее другими исследователями по тематике, посвященной изучению моделирования алиментарного ожирения и его влиянию на морфофункциональные изменения толстой кишки; **установлено совпадение части полученных результатов** с данными, представленными в независимых источниках по данной тематике в тех случаях, когда такое сравнение является обоснованным; **в частности**, при длительном экспериментальном алиментарном ожирении выявлены изменения метаболических показателей, морфологических проявлений ожирения во внутренних органах; **использованы** репрезентативные опытные и контрольные группы животных, а также современные методики сбора и анализа полученных результатов.

Личный вклад соискателя состоит в анализе научной литературы, планировании и проведении исследования, оценке полученных результатов и их статистической обработке, подготовке публикаций и написании текста диссертации.

На заседании 25 января 2018 г. диссертационный совет принял решение присудить Чернышевой М.Б. ученую степень кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология. При

проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 6 докторов наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, из 21 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за – 17, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета Д 001.004.01

Член-корр. РАН

Л.В. Кактурский

Ученый секретарь диссертационного совета Д 001.004.01

Д.М.Н.

Л.П. Михайлова

«26» января 2018 г.

