

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 «21» декабря 2017 г. № 22  
о присуждении Золотовой Наталье Александровне, гражданину Российской  
Федерации ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация "Морфофункциональная характеристика эпителиального  
барьера ободочной кишки при экспериментальном остром и хроническом  
колите" по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология,  
гистология принята к защите 19 октября 2017 года протокол №\_\_  
диссертационным советом Д 001.004.01 на базе Федерального  
государственного бюджетного научного учреждения «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 Золотова Наталья Александровна 1989 года рождения. В  
2012 году соискатель окончила биологический факультет (кафедра клеточной  
биологии и гистологии) Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования "Московский  
государственный университет имени М.В.Ломоносова" по специальности  
"физиология". С 2012 по 2016 гг. обучалась в аспирантуре биологического  
факультета МГУ им.М.В. Ломоносова. В настоящее время соискатель  
работает младшим научным сотрудником в лаборатории иммуноморфологии  
воспаления ФГБНУ "НИИ морфологии человека". Диссертация выполнена в  
Федеральном государственном бюджетном научном учреждении "Научно-  
исследовательский институт морфологии человека" и Федеральном  
государственном бюджетном образовательном учреждении высшего

образования "Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова".

**Научный руководитель** профессор, доктор медицинских наук **Макарова Ольга Васильевна**, заведующая лабораторией иммуноморфологии воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт морфологии человека".

**Официальные оппоненты:** 1. **Тертычный Александр Семенович**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии Централизованного патологоанатомического отделения Клинического центра Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 2. **Есев Леонид Иванович**, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией цифровой микроскопии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России), город Краснодар, в положительном отзыве, подписанном Могильной Галиной Михайловной доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой гистологии с эмбриологией, указала, что диссертация Золотовой Н.А. 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.

Соискатель имеет 10 научных работ, по теме диссертации опубликовано 10 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 и ученой степени доктора наук, 2 обзорные статьи и 5 публикаций в материалах конференций. В 2 работах Золотова Н.А. единственный автор, 8 работ написаны в соавторстве, в 7 из них соискатель является первым автором. Общий объем публикаций 3,85 печатных листа.

**Наиболее значимые работы:**

1. Золотова Н.А., Кирюхин С.О., Хочанский Д.Н., Добрынина М.Т., Макарова О.В. Морфологические изменения ободочной кишки при экспериментальном хроническом колите, индуцированном декстрансульфатом натрия // Архив патологии. – 2014. – №4. – С.29-34
2. Золотова Н.А., Диатроптов М.Е., Чернышева М.Б., Хочанский Д.Н., Кирюхин С.О., Постовалова Е.А. Цитокины в ободочной кишке у самцов мышей C57BL/6 при остром и хроническом декстраниндуцированном колите // Цитокины и воспаление. – 2015. – №2 (14). – С. 70-76
3. Золотова Н.А., Хочанский Д.Н., Поликарпова А.В., Добрынина М.Т., Макарова О.В. Цитофизиологическая характеристика эпителиальных секреторных клеток разных отделов ободочной кишки при экспериментальном язвенном колите // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2016. – №2 (18). – С. 29-37

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

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы:** 1. от доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России **Глинкиной В.В.**, 2. от доктора биологических наук, доцента, профессора кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России **Поморгайло Е.Г.**

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 соответствуют поставленным задачам.

Выбор ведущей организации обоснован тем, что на кафедре гистологии с эмбриологией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в течение многих лет проводятся морфологические и иммуногистохимические исследования эпителиального барьера желудочно-кишечного тракта в норме и при патологии. Выбор официальных оппонентов обоснован тем, что Тертыйный Александр Семенович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии Централизованного патологоанатомического отделения Клинического центра Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) является одним из ведущих специалистов в области иммуноморфологии воспалительных заболеваний кишечника; **Есев Леонид**

**Иванович**, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией цифровой микроскопии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации является одним из специалистов, активно изучающих в эксперименте морфофункциональные изменения эпителиальных барьеров в постнатальном развитии в норме и при адаптации к воздействию внешних факторов.

**Диссертационный совет отмечает**, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая научная идея о роли нарушений эпителиального барьера в развитии и хронизации воспалительного процесса в толстой кишке. Доказано, что при остром воспалительном процессе в ободочной кишке наблюдаются выраженные ультраструктурные повреждения эпителия, истончение гликокаликса с уменьшением экспрессии муцина *Muc3* и снижено содержание высокосульфатированных муцинов в бокаловидных клетках. При хроническом колите структурные повреждения эпителиального барьера не выражены, но отмечается нарушение баланса экспрессии муцинов *Muc1*, *Muc2* и *Muc13*, что приводит к хронизации воспаления и инициации процессов канцерогенеза.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказаны следующие положения:** При экспериментальном остром колите наблюдаются выраженные нарушения эпителиального барьера ободочной кишки: ультраструктурные повреждения эпителиальных клеток, повышение экспрессии гена «порообразующего» белка плотных контактов клаудина 2, снижение числа выявляемых энтероэндокринных и бокаловидных клеток и содержания в последних сульфомуцинов, истончение гликокаликса и уменьшение экспрессии его основного структурного компонента – муцина *Muc3*, тесный контакт большого числа бактерий с эпителиальной выстилкой.

При хроническом колите по сравнению с острым изменения эпителиального барьера менее выражены и характеризуются повышением экспрессии основного компонента слизи муцина Muc2 и уменьшением его сульфатирования; изменением экспрессии муцинов гликокаликса – повышением Muc1 и снижением Muc13, повышенной экспрессией «порообразующего» клаудина 2.

При остром и хроническом колите цитофизиологические изменения бокаловидных клеток и распространенность язвенно-воспалительного процесса имеют региональные различия. При остром колите язвенно-воспалительный процесс и цитофизиологические изменения бокаловидных клеток максимально выражены в дистальном отделе ободочной кишки. При хроническом колите воспалительный процесс наиболее выражен в дистальном отделе, а изменения бокаловидных клеток – в проксимальном.

**Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования:** гистологические, гистохимические, иммуногистохимические методы, трансмиссионная электронная микроскопия, иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, морфометрическое исследование; проведены анализ, обобщение и адекватная статистическая обработка данных;

**изложены** экспериментальные доказательства того, что в развитии острого колита ключевую роль играют структурные нарушения эпителиального барьера, а хронического – дисбаланс экспрессии муцинов.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики** подтверждается тем, что: полученные в работе данные расширяют представления о механизмах развития в толстой кишке острого воспалительного процесса, его хронизации и региональных особенностях. Данные о морфологических, цитофизиологических и молекулярно-биологических нарушениях эпителиального барьера ободочной кишки при

экспериментальном колите послужат основой для разработки новых подходов к диагностике и лечению язвенного колита у человека.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:** результаты получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов исследования, 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); микроскопы Axioplan 2 imaging (Carl Zeiss, Германия), Leica DM2500 (Leica Microsystems, Германия), программное обеспечение ImageScope (Leica Microsystems, Германия); гомогенизатор TissueLyser LT (Qiagen, Нидерланды), центрифуга-вортекс CM-70M (ELMI, Латвия), спектрофотометр BioSpec-nano (Shimadzu, Япония), центрифуга 5415R (Eppendorf, Германия); Real-Time амплификатор qTOWER 2.2 (Analytik Jena, Германия); ультрамикротом 8800 Ultratome III (LKB, Швеция), электронный микроскоп TEM Libra120 (Carl Zeiss, Германия). Статистическую обработку полученных данных проводили в программе STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США).

**Теория исследования построена на известных данных** о том, нарушения структуры и функции эпителиального барьера толстой кишки приводят к развитию воспалительного процесса и являются одним из механизмов развития язвенного колита у человека; **идея базируется** на анализе данных других авторов о том, что при язвенном колите у человека и на экспериментальных моделях выявляются нарушения эпителиального барьера ободочной кишки. **Использовано** сравнение собственных результатов и данных, полученных ранее другими исследователями по тематике, посвященной патогенезу язвенного колита у человека, характеристике экспериментального острого и хронического колита, индуцированного декстрансульфатом натрия, и нарушениям эпителиального барьера. Установлено совпадение части полученных результатов с данными,

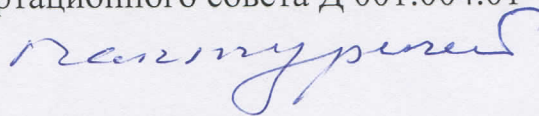
представленными в независимых источниках по изучаемой тематике, в частности о том, что при остром экспериментальном колите у мышей C57BL/6 язвенно-воспалительный процесс наиболее выражен в дистальном отделе ободочной кишки, инфильтрат представлен преимущественно лимфоцитами и нейтрофилами, снижено число бокаловидных клеток,; а при хроническом колите – наблюдается нарушение гистоархитектоники крипт и лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация слизистой оболочки. Используются репрезентативные опытные и контрольные группы животных, а также современные методики сбора и анализа полученных результатов.

**Личный вклад соискателя состоит в:** анализе литературы и определении научной проблемы, планировании исследования, проведении эксперимента, обработке и анализе результатов, статистическом анализе данных, интерпретации результатов и подготовке публикаций по выполненной работе.

На заседании 21 декабря 2017 г. диссертационный совет принял решение присудить Золотовой Н.А. ученую степень кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 5 докторов наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, из 21 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за – 15, 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

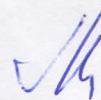
Д.М.И.



« 22 »

декабря

2017 г.



Л.П. Михайлова