

УТВЕРЖДАЮ

Проректор МГУ имени М.В. Ломоносова
доктор физико-математических наук,
профессор, профессор РАН А.А. Федянин
«12» сентября 2019 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

о научно-практической ценности диссертации
Васильевой Екатерины Александровны «Цитофизиология фибробластов
кожи детей подросткового возраста при воспалительных заболеваниях
кишечника», представленную на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности 03.03.04 клеточная биология,
цитология, гистология

Актуальность темы выполненной работы. Долгое время

внеклеточный матрикс рассматривали как инертную упаковку, создающую структуру тканей и органов. Однако в настоящий момент внеклеточный матрикс (ВКМ) считают необходимым фактором, не только определяющим функции отдельно взятых клеток, но и согласованную работу ткани в целом. Основным источником ВКМ в строме тканей являются фибробласты, поэтому нарушение активности этих клеток может лежать в основе продукции патологического матрикса. Нарушения в составе и структуре ВКМ приводят к перестройкам ткани и развитию заболеваний, характеризующихся фиброзом, хроническим воспалением или злокачественными изменениями.

В работах, посвященных фибробластам, основное внимание уделяется их функциям в онтогенезе или непосредственно в очагах поражения тканей. Однако изменения морфофункциональных свойств фибробластов дистанционно разобщенных с местом повреждения изучены крайне мало. В связи с этим исследования цитофизиологии фибробластов кожи детей при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), представляется своевременным и актуальным.

Связь темы диссертации с планами отраслей медицинской науки.

Тема диссертации Васильевой Е.А. выполнена в соответствии с планом

научно-исследовательской работы, проводимой в рамках госзадания в ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации. В работе выявлены изменения иммунофенотипа, морфологических характеристик, клоногенного потенциала и профиля секретлируемых белков фибробластов дермы кожи детей при воспалении кишечника. В работе впервые показано, что у детей подросткового возраста фибробласты кожи предплечья вовлечены в системный ответ на хроническое воспаление в кишечнике, продуцируют провоспалительные цитокины, включая интерлейкин-1бета. На фоне воспалительных заболеваний кишечника липополисахарид *E. coli* O55:B5 подавляет процесс образования макромолекул коллагена IV типа фибробластами кожи, в то время как его воздействие на фибробласты кожи детей в условиях физиологической нормы не выявлено. Провоспалительный профиль секрета фибробластов кожи детей с воспалительными заболеваниями кишечника сохраняется в течение 6 пассажей, что свидетельствует о формировании «клеточной памяти» при развитии хронических воспалительных заболеваний.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Для решения поставленных задач, в работе использованы культуры фибробластов кожи детей с воспалительными заболеваниями кишечника и условно здоровых детей, а также комплекс современных методов клеточной биологии: проточная цитофлуориметрия, микроскопия, клональный анализ, определение времени удвоения популяции, иммуноферментный анализ, вестерн-блоттинг, статистический анализ. Количество экспериментальных групп и объем данных для каждой из них является достаточным для получения достоверных результатов. Проведена адекватная статистическая обработка данных. Все это позволило автору в полном объеме охарактеризовать фибробласты дермы

детей с воспалительными заболеваниями кишечника в сравнении с фибробластами условно здоровых детей. Также проведено исследование влияния липополисахарида *E. coli* O55:B5 на процесс образования макромолекул коллагена IV типа фибробластами кожи. Сформулированные автором выводы и положения, выносимые на защиту, логически следуют из результатов, полученных в ходе исследования, их обоснованность и научная значимость не вызывают сомнений.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. Полученные автором результаты расширяют имеющиеся фундаментальные знания о секреторной функции фибробластов кожи, а также о роли индукторов воспаления (липополисахарид *Escherichia coli*) в активации секреторной функции фибробластов кожи детей подросткового возраста при физиологической норме и воспалении. Также результаты являются экспериментальным обоснованием возможности практического использования функциональных характеристик фибробластов кожи в качестве диагностических критериев и мониторинга хронического воспаления. Кроме того, полученные данные предполагают пересмотр возможности использования аутологичных фибробластов для клеточной терапии воспалительных заболеваний кишечника у детей.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы. Полученные в работе теоретические данные о молекулярно-функциональных особенностях фибробластов дермы детей с воспалительными заболеваниями кишечника рекомендуются для использования в учебном процессе при проведении соответствующих спецкурсов в высших учебных заведениях биологического и медицинского профиля. Также результаты исследования могут быть рекомендованы для использования в клинической практике для оценки степени хронического воспаления и корректировки патогенетической терапии.

Структура и объем диссертации. Диссертация построена по традиционному плану. Текст диссертации изложен на 160 страницах

печатного текста. Список литературы содержит 215 российских и зарубежных источника. Работа написана хорошим литературным языком, иллюстрирована микрофотографиями, графиками, таблицами.

Во «Введении» описано состояние изучаемой проблемы, обоснована актуальность исследования, чётко сформулированы цели и задачи исследования, аргументирована научная, практическая значимость и новизна полученных результатов.

Глава «Обзор литературы» полно отражает последние достижения в исследовании мезенхимальных стромальных клеток – фибробластов и посвящена следующим основным темам: физиологической роли фибробластов, их функциональной активности и регенеративной роли при течении болезни Крона и язвенного колита; иммуномодулирующему действию липополисахарида. В свете развития регенеративной медицины на основе клеточной терапии представлена глава, касающаяся разработке биомедицинских клеточных продуктов для терапии воспалительных заболеваний.

В главе «Объект и методы исследования» перечислены использованные в работе реактивы и оборудование, приведены составы сред и растворов, описаны методики исследований: выделение и культивирование фибробластов, проточная цитофлуориметрия, микроскопия, клональный анализ, определение времени удвоения популяции, иммуноферментный анализ, иммуноблоттинг, полимеразная цепная реакция, статистический анализ.

Глава «Результаты исследования и их обсуждение» отражает полно и чётко полученные результаты, хорошо иллюстрирована. Обсуждение результатов исследования изложено логически последовательно и обобщено в «Заключении».

«Выводы» диссертации соответствуют полученным результатам и задачам исследования.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. Результаты исследования в полной мере опубликованы в 20 печатных работах, 6 из которых – статьи в журналах из Перечня РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук, 1 статья – в другом издании, 13 – материалы конференций.

Личный вклад автора. Соискатель проанализировал отечественную и зарубежную литературу по теме исследования, детально охарактеризовал морфофункциональные особенности фибробластов дермы детей с воспалительными заболеваниями кишечника, проанализировал действие липополисахарида *E. coli* O55:B5 на процесс образования макромолекул коллагена IV типа фибробластами кожи. Соискатель самостоятельно занимался интерпретацией полученных данных, формулировкой научных положений и выводов, подготовкой и публикацией статей по результатам исследования, выступлением на научных конференциях.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет.

Заключение. Диссертационная работа Васильевой Е.А. «Цитофизиология фибробластов кожи детей подросткового возраста при воспалительных заболеваниях кишечника», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 клеточная биология, цитология, гистология и выполненная под руководством д.б.н. профессора Мухиной И.В. – является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача: определены морфофункциональные свойства фибробластов кожи детей в норме и особенности их реактивности при воспалительных заболеваниях кишечника.

Результаты диссертационного исследования имеют важное научно-практическое значение для клеточной биологии, гистологии и гастроэнтерологии.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов работа Васильевой Е.А. соответствует требованиям п.9-14 Постановление Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. №842 в редакции от 28.08.2017 г. №1024, 01.10.2018 №1168, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 клеточная биология, цитология, гистология, а автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 клеточная биология, цитология, гистология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании лаборатории генных и клеточных технологий факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, протокол № 1 от 06 сентября 2019 года.

Декан факультета фундаментальной медицины
МГУ имени М.В. Ломоносова
д.б.н., по специальности 03.01.04 – Биохимия,
профессор, академик РАН



В.А. Ткачук

119991, Российская Федерация, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27,
корп. 1
тел.: +7 (495) 932-88-14
сайт: <http://www.fbm.msu.ru>; e-mail: secretary@fbm.msu.ru

Подпись д.б.н., профессора, академика РАН В.А. Ткачука заверяю
Ученый секретарь факультета фундаментальной медицины
МГУ имени М.В. Ломоносова,
к.э.н.

Е.В. Тарасова