

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА  
Д 001.004.01 НА БАЗЕ ФГБНУ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от «19» декабря 2019 г. № 18  
о присуждении Джалиловой Джулии Шавкатовне, гражданке Российской  
Федерации ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Морфологические и молекулярно-биологические особенности системной воспалительной реакции у животных с разной устойчивостью к гипоксии» по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология принята к защите 17 октября 2019 года протокол №13 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 Джалилова Джулия Шавкатовна, 1993 года рождения, в 2015 году 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 2015 по 2019 гг. обучалась в аспирантуре в лаборатории иммуноморфологии воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека» по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология. В настоящее время соискатель работает младшим научным сотрудником в лаборатории иммуноморфологии воспаления ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека». Диссертация выполнена

в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт морфологии человека».

**Научные руководители:** Макарова Ольга Васильевна, профессор, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией иммуноморфологии воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека».

**Диатроптов Михаил Евгеньевич**, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммуноморфологии воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека».

**Официальные оппоненты:** 1. Кирова Юлия Игоревна, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 2. Байбурина Гульнар Анузовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН Российской академии наук (ГНЦ РФ – ИМБП РАН), город Москва, в положительном отзыве, подписанном Андреевой Еленой Ромуальдовной, доктором биологических наук, ведущим научным сотрудником лаборатории клеточной физиологии, указала, что диссертация Джалиловой Д.Ш. 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 13 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, из них 5 статей 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, 8 публикаций – в материалах конференций. В 5-ти работах Джалилова Д.Ш. единственный автор, 8 работ написаны в соавторстве, в 8-ми из них соискатель является первым автором. Общий объем публикаций 70 страниц.

**Наиболее значимые работы:**

1. Джалилова Д.Ш., Косырева А.М., Диатроптов М.Е., Макарова О.В. Зависимость устойчивости к гипоксии от фазы 4-суточного биоритма кортикостерона // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – №5. – С. 647-651
2. Джалилова Д.Ш., Диатроптов М.Е., Цветков И.С., Макарова О.В., Кузнецов С.Л. Экспрессия генов *Hif-1α*, *Nf-κb* и *Vegf* в печени и содержание HIF-1α, эритропоэтина, VEGF, TGF-β, 8-изопростана и кортикостерона в сыворотке крови у высокоустойчивых и низкоустойчивых к гипоксии крыс Вистар // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – №6. – С. 742-747
3. Джалилова Д.Ш., Косырева А.М., Диатроптов М.Е., Макарова М.А., Макарова О.В. Морфология печени и легких и фагоцитарная активность клеток периферической крови при системной воспалительной реакции у самцов крыс с разной устойчивостью к гипоксии // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2019. – №1. – С. 47-55
4. Dzhaliilova D.Sh., Kosyрева A.M., Diatroptov M.E., Ponomarenko E.A., Tsvetkov I.S., Zolotova N.A., Mkhitarov V.A., Khochanskiy D.N., Makarova O.V. Dependence of the severity of the systemic inflammatory response on resistance to

hypoxia in male Wistar rats // Journal of Inflammation Research. – 2019. – V. 12. – P. 73-86

5. Dzhililova D.Sh., Kosyreva A.M., Diatroptov M.E., Zolotova N.A., Tsvetkov I.S., Mkhitarov V.A., Makarova O.V., Khochanskiy D.N. Morphological characteristics of the thymus and spleen, and the subpopulation composition of lymphocytes in peripheral blood during systemic inflammatory response in male rats with different resistance to hypoxia // International Journal of Inflammation. – 2019. – V. 2019. – Article ID 7584685, 17 pages

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

**На автореферат поступили отзывы:** 1. От доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории молекулярных механизмов адаптации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России **Плотникова Е.Ю.**, 2. От доктора биологических наук, доцента кафедры клеточной биологии и гистологии биологического факультета ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» **Ерохиной М.В.**

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 в лаборатории клеточной физиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН Российской академии наук в течение многих лет проводятся фундаментальные исследования влияния гипоксии на мезенхимные стромальные клетки и их иммуносупрессивную активность, внеклеточный матрикс, особенности регуляции при недостатке

кислорода. **Выбор официальных оппонентов обоснован** тем, что **Кирова Юлия Игоревна**, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» является одним из ведущих специалистов в области изучения гипоксии, фактора HIF-1 $\alpha$  и реакции организма на гипоксическое воздействие; **Байбурина Гульнар Анузовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ее работы посвящены экспериментальному изучению влияния гипоксии и аноксии на процессы свободнорадикального окисления.

**Диссертационный совет отмечает**, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая научная идея о взаимосвязи устойчивости к гипоксии и тяжести системной воспалительной реакции. Доказано, что низкоустойчивые к гипоксии крысы по сравнению с высокоустойчивыми в ответ на введение липополисахарида демонстрируют более выраженные провоспалительные и противовоспалительные реакции. Системная воспалительная реакция у низкоустойчивых к гипоксии крыс сопровождается смещением баланса иммунных реакций в сторону гуморальных, а у высокоустойчивых – в сторону клеточных.

**Теоретическая значимость исследования обоснована** тем, что **доказаны следующие положения:** в ответ на введение ЛПС высокоустойчивые и низкоустойчивые к гипоксии животные характеризуются разнонаправленными провоспалительными, противовоспалительными и иммунными реакциями. Низкоустойчивые к гипоксии крысы по сравнению с высокоустойчивыми демонстрируют более выраженные провоспалительные реакции, характеризующиеся повышенной экспрессией *Hif-1 $\alpha$*  и *Nf- $\kappa$ b*, большей площадью некрозов в печени и количеством нейтрофилов в легких, а

также повышенным содержанием в сыворотке крови IL-1 $\beta$  и эндотоксина. Противовоспалительные реакции у низкоустойчивых к гипоксии крыс реализуются за счет повышения содержания кортикостерона в сыворотке крови, а у высокоустойчивых – за счет снижения продукции цитокинов IL-10 и TGF- $\beta$ . В исследованные сроки у высокоустойчивых к гипоксии животных отмечается активация преимущественно врожденного и клеточного иммунитета – у них выявлены увеличение содержания в периферической крови цитотоксических Т-лимфоцитов и НК клеток, но снижение – В-лимфоцитов. У низкоустойчивых к гипоксии крыс баланс иммунных реакций смещается в сторону гуморальных, что характеризуется сужением коркового вещества тимуса, расширением В-зоны селезенки, увеличением содержания В-лимфоцитов в периферической крови.

В ранние сроки после гипоксического воздействия только у низкоустойчивых к гипоксии крыс выявлены провоспалительные реакции, характеризующиеся увеличением содержания в сыворотке крови маркера окислительного стресса – 8-изопростана, а также TGF- $\beta$ . Через месяц после гипоксической нагрузки отмечаются повышенная экспрессия генов *Hif-1 $\alpha$*  и *Vegf* в печени и функциональная активация иммунной системы.

Выявлена зависимость устойчивости к гипоксии от инфранианного биоритма содержания кортикостерона – в акрофазу его 4-суточного биоритма время жизни животных на критической «высоте» больше, чем в батифазу.

**Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования: гистологические, биохимические, культуральные, иммуноферментный анализ, проточная цитофлуориметрия, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, морфометрическое исследование; проведены анализ, обобщение и адекватная статистическая обработка данных.**

**Изложены экспериментальные доказательства того, что течение системной воспалительной реакции у животных с высокой и низкой устойчивостью к гипоксии различается.**

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики** подтверждается тем, что данные о структурных и молекулярно-биологических различиях в норме и при индуцированной ЛПС системной воспалительной реакции у высокоустойчивых и низкоустойчивых к гипоксии крыс послужат основой для разработки новых персонализированных подходов к профилактике и лечению инфекционных и воспалительных заболеваний человека.

Полученные результаты по взаимосвязи устойчивости к гипоксии и инфранианного биоритма концентрации кортикостерона, а также сроках проведения экспериментов после гипоксического воздействия необходимо учитывать при проведении исследований по изучению чувствительности к недостатку кислорода в авиационной и космической медицине, доклинической оценке эффективности антигипоксантов и антиоксидантов.

Полученные данные о молекулярно-биологических и морфологических особенностях реакции на острое гипоксическое воздействие обосновывают сроки проведения экспериментальных исследований на животных после определения устойчивости к гипоксии.

**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, США) и Tissue-Tek TEC (Sakura, США), микротом MicromHM340E (Thermo Scientific, США); микроскопы Axioplan 2 Imaging (Carl Zeiss, Германия), LeicaDM2500 (Leica Microsystems, Германия), программное обеспечение ImageScopeM (Leica Microsystems, Германия); проточный цитофлуориметр Cytomics FC500 (Beckman Coulter, США), автоматический гематологический анализатор Mindray BC-2800Vet (Китай), автоматический биохимический анализатор Mindray Bs-120 (Китай), гомогенизатор TissueLyser LT (QIAGEN, Германия), центрифуга Eppendorf Mini Spin Plus

(«Eppendorf», Германия), ИФА-анализатор ANTHOS 2010 (Австрия), Real-Time амплификатор DPrime (ДНК-Технология, Россия). Статистическую обработку полученных данных проводили в программах Statistica 8.0, SigmaStat 3.5.

**Теория исследования построена на известных данных** о том, что человек и лабораторные животные различаются по устойчивости к гипоксии и ключевой фактор, активирующийся при недостатке кислорода – HIF-1 $\alpha$ , взаимосвязан с транскрипционным фактором, регулирующим процессы воспаления – NF- $\kappa$ B; **идея базируется** на анализе данных других авторов о том, что высокоустойчивые и низкоустойчивые к гипоксии животные различаются по физиологическим и биохимическим характеристикам. **Использовано** сравнение собственных результатов и данных, полученных ранее другими исследователями по тематике, посвященной морфологическому, биохимическому и молекулярно-биологическому изучению системной воспалительной реакции. Установлено совпадение части полученных результатов с данными, представленными в независимых источниках по изучаемой тематике, в частности о том, что при воздействии острой гипоксии происходит активация экспрессии индуцируемого гипоксией фактора HIF-1 $\alpha$ , а также NF- $\kappa$ B, а при введении липополисахарида наблюдается развитие системной воспалительной реакции. 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 19 декабря 2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Джалиловой Д.Ш. 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 – 0, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета Д 001.004.01  
профессор



Л.М. Михалева

Ученый секретарь диссертационного совета Д 001.004.01  
д.б.н.

А.М. Косырева

« 20 » \_\_\_\_\_ декабря \_\_\_\_\_ 2019 г.