

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
Д001.004.01 НА БАЗЕ ФГБНУ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА БИОЛОГИЧЕСКИХ
НАУК

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 18 октября 2018 г. № 10

о присуждении Косыревой Анне Михайловне, гражданке Российской Федерации ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Половые и возрастные различия морфофункциональных изменений иммунной системы и воспалительного ответа при экспериментальной эндотоксинемии» по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология принята к защите 28 июня 2018 года протокол №7 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, созданном в соответствии с приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11 апреля 2012 г.

Соискатель Косырева Анна Михайловна 1984 года рождения. В 2006 году соискатель окончила биологический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. В 2009 году А.М. Косырева защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук на тему «Индивидуальные морфофункциональные различия реакции иммунной системы крыс Вистар при воздействии информационной нагрузки и липополисахарида» по специальности гистология, цитология, клеточная биология в диссертационном совете, созданном на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека». Работает ведущим научным сотрудником в лаборатории иммуноморфологии воспаления ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека».

Диссертация выполнена в лаборатории иммуноморфологии воспаления ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека». Научный консультант – Макарова Ольга Васильевна, профессор, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией иммуноморфологии воспаления ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека».

Официальные оппоненты: 1. Галеева Эльвира Науфатовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 2. Калашникова Светлана Александровна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой морфологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ России, 3. Калюжин Олег Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовского университета) дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации дала положительное заключение, подписанное профессором кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, доктором медицинских наук, профессором Логиновой Н.П., в котором указано, что диссертация Косяревой А.М. соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г.№842 в редакции от 28.08.2017 №1024), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, а сам автор заслуживает присвоения ученой степени доктора биологических наук.

Соискатель имеет 41 опубликованную научную работу, в том числе 26 – по теме диссертации, из них 13 работ опубликованы в журналах, входящих в

Перечень 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 опубликована в научном рецензируемом журнале, не входящем в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук, 12 публикации в материалах научных конференций. 3 публикации по теме диссертации написаны без соавторов, 23 – в соавторстве, в 17 из них соискатель является первым автором, общий объем публикаций 112 страниц.

Наиболее значимые работы:

1. Половые различия реакции иммунной системы и легких при экспериментальном остром эндотоксикозе / Косырева А.М., Симонова Е.Ю., Макарова О.В. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – №3. – С. 318-321.
2. Возрастные особенности и половые различия морфофункциональных изменений тимуса у крыс Вистар при системном воспалительном ответе / Косырева А.М., Макарова О.В., Осмоловская Е.Ю. // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2016. – №1. – С. 18-26.
3. Морфологические изменения органов-мишеней и цитокиновый профиль при системном воспалительном ответе у самцов крыс Вистар в постнатальном онтогенезе / Макарова О.В., Косырева А.М., Осмоловская Е.Ю. // Иммунология. – 2016. – №4. – С. 205-211.
4. Гистофизиология иммунной системы и барьерных органов крыс Вистар в отдаленные сроки после орхиэктомии /Косырева А.М. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – №10.– С. 476-480.
5. The sex differences of morphology and immunology of SIRS of newborn Wistar rats / Kosyрева А. М. // ISSN Inflammation. – 2014. – v. 2014. – article ID 190749, 7 pages. doi:10.1155/2014/190749.

6. Половые различия морфофункциональных и иммунологических проявлений синдрома системного воспалительного ответа у десятидневных крыс Вистар / Косырева А.М., Симонова Е.Ю., Макарова О.В., Михайлова Л.П. // Цитокины и воспаление. – 2014. – №2. – С. 45-50.

Недостоверные 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, директора Института естественных наук Волгоградского государственного университета Новочадова В.В.; 2. от доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории структуры и функции митохондрий, Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского, МГУ имени М.В. Ломоносова Плотникова Е.Ю.; 3. от доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией патологии клетки при критических состояниях, заместителя директора по научной работе ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского» Голубева А.М. 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 «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации в качестве ведущей организации обоснован тем, что на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии этого учреждения ведущими специалистами в течение многих лет проводятся исследования иммуноморфологических особенностей лимфоидных органов у детей на фоне

различных заболеваний. Выбор оппонентов обоснован тем, что: 1. Галеева Эльвира Науфатовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ, является автором публикаций в области изучения возрастных особенностей морфологии тимуса и селезенки у детей, 2. Калашникова Светлана Александровна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой морфологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ России является одним из ведущих специалистов, исследующих морфологические изменения внутренних органов при экспериментальной эндогенной интоксикации, 3. Калюжин Олег Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовского университета) – его труды посвящены изучению молекулярных, структурно-функциональных изменений органов иммунной системы при патологии беременности в эксперименте, а также при инфекционно-воспалительных заболеваниях у человека.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработана** новая научная концепция о возрастных закономерностях половых различий моррофункциональных изменений лимфоидных органов и выраженности воспалительного процесса в органах-мишениях при эндотоксинемии; **охарактеризованы** половые и возрастные различия тканевых и клеточных проявлений системной воспалительной реакции и моррофункциональных изменений лимфоидных органов, индуцированных липополисахаридом, у крыс во взаимосвязи с содержанием половых стероидных гормонов; **продемонстрировано** иммуномодулирующее и противовоспалительное действие физиологических концентраций половых стероидных гормонов; **показано**, что группой риска тяжелого течения и неблагоприятного прогноза инфекционно-воспалительных

заболеваний является препубертатный период; **доказано**, что высокая доза липополисахарида нивелирует половые различия иммунного ответа, тогда как при введении низкой дозы патологические изменения в органах-мишенях и иммунные реакции более выражены у самцов. **Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказаны следующие положения:** Во все периоды постнатального онтогенеза эндотоксинемия, индуцированная высокой дозой липополисахарида, вызывает у самцов крыс по сравнению с самками более тяжелые воспалительные изменения в органах-мишенях – печени и легких. В препубертатном периоде у животных обоего пола на фоне низкого содержания половых стероидных гормонов патологические изменения в печени и легких выражены максимально, что сочетается с акцидентальной инволюцией тимуса, высоким содержанием апоптотически гибнущих тимоцитов, снижением числа Т-лимфоцитов в периферической крови и подавлением продукции клетками селезенки Tx1-, Tx2-цитокинов. При эндотоксинемии, индуцированной низкой дозой липополисахарида, физиологические концентрации половых стероидов оказывают протективное действие, а низкое содержание стероидных половых гормонов у овари- и орхиэктомированных крыс усугубляет воспалительный ответ в органах-мишенях – печени и легких. Высокая доза липополисахарида по сравнению с низкой у половозрелых животных нивелирует половые различия системного воспалительного и иммунного ответа. **Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов изучения возрастных и половых различий иммунного и воспалительного ответа, включающих гистологическое и морфометрическое исследование, световую микроскопию, культуральные методы, иммуноферментный и биохимический анализ, проточную цитофлуориметрию, статистический анализ.** **Изложены доказательства** того, что несмотря на возрастные изменения содержания эстрadiола и тестостерона, во всех возрастных группах – у новорожденных, препубертатных и половозрелых самцов крыс Вистар – воспалительные изменения в органах-мишенях более выражены, чем у самок.

Показано, что у животных обоего пола всех возрастных групп выраженность патологических изменений в печени и воспалительных – в легких определяется уровнем эндотоксинемии. **Представлены доказательства** того, что в препубертатном периоде как у самок, так и самцов воспалительные процессы в легких и печени наиболее тяжелые, и они сочетаются с развитием вторичного иммунодефицита, который характеризуется акцидентальной инволюцией тимуса, гибелью кортикальных тимоцитов, снижением продукции про- и противовоспалительных цитокинов клетками селезенки, уменьшением содержания основных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов в крови.

Установлены особенности липополисахарид-индированных морфофункциональных изменений тимуса и селезенки у самок и самцов разных возрастных групп, а также влияние недостаточности половых стероидных гормонов вследствие хирургической кастрации на выраженность акцидентальной инволюции тимуса и Т-и В-функциональных зон селезенки.

Обнаружено, что более высокая концентрации эстрадиола у новорожденных самцов по сравнению с препубертатными и половозрелыми животными определяет развитие менее выраженных патологических изменений в органах-мишениях и поляризацию иммунного ответа преимущественно по Tx1-типу.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что по сравнению с самками у самцов всех изученных возрастных групп животных воспалительные изменения в органах-мишениях более выражены, группой риска тяжелого течения инфекционно-воспалительных заболеваний является препубертатный период, в котором выявлены максимальные патологические изменения в органах-мишениях и тимусе, сочетающиеся с иммуносупрессией, и что физиологические концентрации тестостерона и эстрадиола оказывают иммунопротекторное и противовоспалительное действие, так как хирургическая кастрация усугубляет течение системного воспалительного ответа, что важно учитывать при разработке новых подходов к персонализированной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний с учетом содержания половых стероидных

гормонов. **Оценка достоверности результатов работы выявила**, что обоснованность научных положений и выводов подтверждена объективными данными. Результаты получены на современном сертифицированном оборудовании. Для решения поставленных задач автором был использован комплекс адекватных методов исследования – гистологических, морфометрических, культуральных, иммуноферментного и биохимического анализа, проточной цитофлуориметрии. Большой объем экспериментального материала, использование адекватных целям и задачам современных методов исследования и корректная статистическая обработка полученных данных определяют высокую достоверность выводов и положений. **Теория** построена на известных данных о наличии половых различий частоты инфекционно-воспалительных заболеваний и о содержании стероидных половых гормонов, оказывающих иммуномодулирующее действие. Однако литературные сведения не дают комплексного систематизированного представления о половых различиях моррофункциональных изменений иммунной системы и воспалительного ответа при инфекционных и воспалительных заболеваниях у человека и лабораторных животных разных возрастных периодов. **Идея исследования базируется** на анализе литературных данных об иммуномодулирующем действии половых стероидных гормонов и эпидемиологических данных о высокой смертности лиц мужского пола репродуктивного возраста от инфекционно-воспалительных заболеваний. **Использовано сравнение** собственных результатов и данных, полученных ранее другими исследователями, по моррофункциональным особенностям реакций иммунной системы и развития воспаления в условиях разного содержания половых гормонов: в разные фазы эстрального цикла и при хирургической кастрации. **Установлено совпадение с данными литературы части полученных результатов** о морфологических изменениях тимуса при разной тяжести стрессорных воздействий и воспалительных процессах, а также о половых различиях моррофункционального состояния лимфоидных органов в норме, в тех случаях, когда такое сравнение является обоснованным.

Использованы представительные выборки наблюдений в разные сроки после введения липополисахарида крысам обоего пола в разные периоды постнатального развития, а также в отдаленные сроки после хирургической кастрации, и современные методы морфометрического и статистического анализа, что позволило детально охарактеризовать половые и возрастные различия моррофункциональных изменений тимуса и селезенки, а также особенности развития воспалительного процесса в легких и печени, индуцированного разными дозами липополисахарида, у новорожденных, препубертатных и половозрелых крыс обоего пола.

Личный вклад соискателя состоит в: планировании исследования, постановке цели и задач, проведении экспериментов, морфологического и морфометрического исследования, иммуноферментного, биохимического анализа, проточной цитофлуориметрии, статистической обработке полученных результатов и анализе данных, личном участии в апробации результатов исследования, подготовке публикаций.

На заседании 18 октября 2018 г. диссертационный совет принял решение присудить Косыревой А.М. ученую степень доктора биологических наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 6 докторов наук по специальности 03.03.04 клеточная биология, цитология, гистология, из 21 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за - 16 , против - 0 , недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного совета Д 001.004.01



Гактурский

Л.В. Кактурский

Ученый секретарь диссертационного совета Д 001.004.01

Л.П. Михайлова

Л.П. Михайлова

« 19 » октября 2018 г.