

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 17 октября 2019 г. протокол № 11
о присуждении Васильевой Екатерине Александровне, гражданке Российской
Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Цитофизиология фибробластов кожи детей подросткового
возраста при воспалительных заболеваниях кишечника» по специальности
03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология принята к защите
23.05.2019 г. 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, Васильева Екатерина Александровна, 1985 года рождения в
2008 году окончила государственное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Нижегородский государственный
университет им. Лобачевского», в 2010 г. окончила магистратуру
государственного образовательного учреждения высшего и
профессионального образования «Пущинский государственный университет». В
период подготовки диссертации Васильева Екатерина Александровна
работала младшим научным сотрудником группы клинической иммунологии
лабораторно-диагностического отдела Федерального государственного
бюджетного учреждения «Нижегородский научно-исследовательский
институт детской гастроэнтерологии» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, младшим научным сотрудником группы
биотехнологий лабораторно-диагностического отдела федерального

государственного бюджетного учреждения «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 2018 года по настоящее время работает научным сотрудником отдела молекулярно-клеточных технологий Центральной научно-исследовательской лаборатории Института фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор биологических наук, профессор заведующая кафедрой нормальной физиологии им. Н.Ю. Беленкова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Мухина Ирина Васильевна.

Диссертация выполнена в группе биотехнологий лабораторно-диагностического отдела Университетской клиники при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

1. Воротеляк Екатерина Андреевна, доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, заведующая лабораторией клеточной биологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биологии развития им. Н.К. Кольцова Российской академии наук;
2. Брускин Сергей Александрович, кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией функциональной геномики, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» – в своем положительном заключении, подписанном деканом факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, доктором биологических наук, профессором, академиком РАН Ткачуком Всеволодом Арсеньевичем, указала, что диссертация Васильевой Е.А. соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. в редакции №1024 от 28.08.2017г.), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а сам автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Соискатель имеет 20 опубликованных научных работ по теме диссертации общим объёмом 47 страниц, в том числе 6 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, 1 статья опубликована в научном рецензируемом журнале, не входящим 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, 13 публикаций – в материалах национальных и международных научных конференций и съездов, все публикации написаны в соавторстве, в 8-и из них соискатель является первым автором.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Vasilyeva, E. Serum Cytokine Profiles in Children with Crohn's Disease / E. Vasilyeva, S. Abdulkhakov, G. Cherepnev, E. Martynova, I. Mayanskaya, A. Valeeva, R. Abdulkhakov, D. Safina, S. Khaiboullina, A. Rizvanov // Mediators of Inflammation. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1–8.
2. Васильева, Е. А. Секреторная активность дермальных фибробластов у детей с болезнью Крона / Е. А. Васильева, И. В. Маянская, Н. И. Толкачева, Э.

Н. Федулова, В. И. Ашкинази, В. С. Кропотов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – № 3. – С. 221–222.

3. Ашкинази, В. И. Растворимые молекулы адгезии в патогенезе болезни Крона у детей / В. И. Ашкинази, И. В. Маянская, Н. И. Толкачева, Н. Ю. Широкова, Э. Н. Федулова, Е. А. Васильева, В. С. Кропотов, О. А. Тутина, О. В. Шумилова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2014. – № 6. – С. 31–35.

4. Маянская, И. В. Влияние секреторных факторов фибробластов на кислородзависимый метаболизм нейтрофилов / И. В. Маянская, Е. А. Васильева, В. И. Ашкинази, В. С. Кропотов, Н. И. Толкачева, Е. И. Руднева, Э. Н. Федулова, Н. Ю. Широкова, О. А. Тутина // Иммунология. – 2014. – Т. 3, № 35. – С. 130–133.

5. Кропотов, В. С. Спектр белков, продуцируемый дермальными фибробластами у детей с болезнью Крона / В. С. Кропотов, С. А. Колесов, Е. А. Васильева, И. В. Маянская, В. И. Ашкинази // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 6. – С. 120–122.

6. Ашкинази, В. И. Молекулы адгезии при деструктивно-воспалительном процессе в кишечнике у детей с язвенным колитом / В. И. Ашкинази, И. В. Маянская, Н. И. Толкачева, Э. Н. Федулова, Н. Ю. Широкова, Е. А. Васильева, О. В. Шумилова // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 52–56.

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

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Салминой Аллы Борисовны, доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника и руководителя НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, заведующей кафедрой биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, проректора по инновационному развитию и международной деятельности ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России;

2. Лагарьковой Марии Андреевны, доктора биологических наук, член-корр. РАН, заведующей лабораторией клеточной биологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА».

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 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» в качестве ведущей организации обоснован тем, что ведущими специалистами факультета фундаментальной медицины в течение многих лет проводятся исследования, направленные на изучение молекулярных механизмов регуляции клеточных функций и клеточной сигнализации и использование аутологичных стромальных клеток с целью терапевтического восстановления кровотока тканей, а также механизмов возникновения и методов диагностики заболеваний.

Выбор оппонентов обоснован тем, что: 1. Воротеляк Екатерина Андреевна, доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, заведующая лабораторией клеточной биологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биологии развития им. Н.К. Кольцова Российской академии наук является одним из ведущих специалистов в области клеточной биологии, основные публикации которой посвящены разработке подходов к созданию систем управляемого морфо- и органогенеза в культуре клеток кожи; 2. Брускин Сергей Александрович, кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией функциональной геномики, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук является одним из ведущих специалистов в области изучения молекулярно-

генетических механизмов развития иммуноопосредованных заболеваний кожи.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработана** новая научная идея о связи хронического воспаления в кишечнике с морфологическим фенотипом и функциональной активностью фибробластов кожи детей; **предложена** оригинальная научная гипотеза о действии индуктора воспаления (липополисахарид *Escherichia coli*) на секреторную функцию фибробластов кожи детей подросткового возраста в физиологических условиях и при воспалении; полученные результаты являются теоретической базой для разработки дополнительных критериев оценки эффективности инновационных лекарственных препаратов, модулирующих регенераторные процессы; **обоснована** перспективность применения в клинической практике оценки морфологии и функциональной секреторной активности фибробластов кожи в качестве дополнительных критериев диагностики воспалительных заболеваний кишечника

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что полученные в работе результаты дополняют и систематизируют научные представления о моррофункциональных свойствах фибробластов кожи, и могут служить основой при планировании и проведении перспективных научных исследований для изучения механизмов развития воспалительных заболеваний.

Доказаны следующие положения: секреторный фенотип фибробластов кожи детей подросткового возраста с воспалительными заболеваниями кишечника ассоциирован с локальным хроническим воспалительным процессом и имеет провоспалительную направленность, характеризующуюся сниженным выделением макромолекул коллагена IV типа; **отмечено**, что липополисахарид *E. coli* O55:B5 подавляет продукцию макромолекул коллагена IV типа, культивируемыми фибробластами кожи у детей с воспалительными заболеваниями кишечника; **показано**, что спонтанная секреция биологически активных молекул фибробластами кожи детей в

условиях физиологической нормы и дистанционного локального воспаления в кишечнике не изменяется в течении 6 пассажей при культивировании фибробластов кожи *in vitro*/

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс методов исследования фибробластов кожи, включающих культуральные, цитологические, морфометрические, проточную цитофлуориметрию, иммунологические, бактериологические, молекулярно-генетические, статистические; изложены доказательства того, что фибробласти кожи детей подросткового возраста в условиях физиологической нормы и при воспалительных заболеваниях кишечника имеют различия по морфологическим характеристикам, клоногенному потенциалу, поверхностным маркерам. Представлены доказательства того, что фибробласти кожи предплечья детей с воспалительными заболеваниями кишечника, по данным иммунологического исследования, продуцируют провоспалительный секретом с повышенным содержанием IL-1 β , белка активации фибробластов - FAP, тромбоцитарного фактора роста - PDGF-BB, фибронектина, но сниженным содержанием IL-10, основного фактора роста фибробластов - FGF β и макромолекул коллагена IV типа, а также снижением соотношения IL-1RA/IL-1 β .

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что на основе функционального иммунофенотипа фибробластов дермы по интенсивности экспрессии CD10, CD44 разработаны новые подходы к диагностике и мониторингу воспалительных заболеваний кишечника; определены перспективы дальнейшего использования культивируемых фибробластов в качестве тест-систем для доклинического тестирования провоспалительных лекарственных средств; установлена целесообразность нового междисциплинарного подхода для коррекции регенераторных процессов.

Основные результаты выполненной работы применяются в учебном процессе в системе дополнительного профессионального образования специалистов медицинского и биологического профиля.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что обоснованность научных положений и выводов подтверждена объективными данными. Результаты получены на современном сертифицированном оборудовании с использованием специализированных программ анализа. **Теоретическое обоснование исследования построено** на современных представлениях о цитологических и функциональных особенностях фибробластов кожи человека в условиях физиологической нормы и при воспалительных процессах; **идея исследования** базируется на комплексном анализе научных трудов отечественных и зарубежных ученых в области клеточной биологии, иммунологии, гастроэнтерологии, посвященных роли различных типов клеток в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, отсутствии биомаркеров дифференциальной диагностики болезни Крона и язвенного колита. **Использовано сравнение** собственных результатов и данных, полученных ранее другими исследователями по изучению морфологических и функциональных свойств фибробластов, что позволило автору выявить особенности секреторной функции фибробластов кожи при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. **Установлено совпадение части полученных результатов с данными**, представленными в независимых источниках по изучаемой тематике, в частности, о влиянии липополисахарида на продукцию фибробластами компонентов внеклеточного матрикса, а также развитии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника поражений внекишечной локализации. **Использованы** достаточные по объему группы пациентов и контроля, современные методики сбора, обработки и анализа результатов.

Личный вклад соискателя состоит в анализе научной литературы и определении научной проблемы, планировании и проведении исследования, статистической обработке полученных результатов и анализе данных, личном участии в апробации результатов исследования, подготовке публикаций.

На заседании 17 октября 2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Васильевой Е.А. ученую степень кандидата 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 - 15 , против - 1, 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

