

Заключение диссертационного совета Д 001.022.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 18 июня 2019 г. № 111

О присуждении Газатовой Наталье Динисламовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Изменение клеточных и гуморальных показателей крови при алкогольном фиброзе печени» по специальности «14.03.03. – патологическая физиология» принята к защите 16 апреля 2019 г, протокол № 109 диссертационным советом Д 001.022.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12 (утвержден приказом Минобрнауки Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Газатова Наталья Динисламовна, 1975 года рождения.

В 2005 году соискатель окончила Российский государственный университет имени И. Канта; в период с 21 октября 2012 по 31 августа 2017 год обучалась в заочной аспирантуре на кафедре молекулярной физиологии и биофизики химико-биологического института (в настоящее время Институт Живых Систем) БФУ им. И. Канта. В настоящее время работает научным сотрудником Базовой лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий Балтийского федерального университета им. И. Канта.

Диссертация выполнена в Базовой лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий Балтийского федерального университета им. И. Канта.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, Литвинова Лариса Сергеевна, заведующая Базовой лабораторией иммунологии и клеточных биотехнологий Балтийского федерального университета им. И. Канта.

Официальные оппоненты:

- 1) Козлов Владимир Александрович, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий лабораторией клинической иммунопатологии, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии";
- 2) Семенов Александр Владимирович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, заместитель директора по инновационной работе Федерального бюджетного учреждения науки "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном заключении, подписанном Уразовой Ольгой Ивановной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой патофизиологии, заслуженным деятелем науки РФ, членом-корреспондентом РАН, указала, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение значимой для патологической физиологии научной задачи по выявлению взаимосвязей клеточных и гуморальных показателей крови с развитием патологических изменений в печени, формирующихся на разных стадиях

этанол-индуцированного фиброза.

Соискатель является соавтором более 14 публикаций, из которых 9 статей в журналах из перечня ВАК. По теме диссертационной работы 14 публикаций – общим объемом 7,8 условного печатного листа, авторский вклад составил 70%.

Диссертация не содержит некорректных заимствований.

Наиболее значимые работы:

1. Литвинова, Л.С. Особенности клеточного иммунитета и цитокинового репертуара у пациентов с метаболическим синдромом. / Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Аксенова Н.Н., Затолокин П.А., Газатова Н.Д. // Бюллетень сибирской медицины. - 2012. - №3. – С. 53-58.
2. Литвинова, Л.С. Особенности цитокинпродуцирующей способности мононуклеарных клеток периферической крови при метаболическом синдроме / Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Газатова Н.Д., Затолокин П.А., Василенко М.А., Симбирцев А.С., Аксенова Н.Н. // Цитокины и воспаление. – 2013. - №3. – С. 62-66.
3. Газатова, Н.Д. Оценка кислородзависимой цитотоксичности фагоцитирующих клеток у больных алкогольным фиброзом печени. / Газатова Н.Д., Юрова К.А., Гаврилов Д.В., Литвинова Л.С. // Цитокины и воспаление. - 2017. - Том 16 (№3). - С. 33–35.
4. Газатова, Н.Д. Алкоголь и иммунитет (Обзор). / Газатова Н.Д., Юрова К.А., Гаврилов Д.В., Литвинова Л.С. // Гены и Клетки. – 2018. - Том 13 (№1). – С. 47-55.
5. Газатова, Н.Д. Оценка компонентов внеклеточного матрикса в сыворотке крови у больных алкогольным фиброзом печени. / Газатова Н.Д., Юрова К.А., Гаврилов Д.В., Такунова К.И., Болотов А.П., Скуратовская Д.А., Литвинова Л.С. // Российский иммунологический журнал. – 2018. – Том 12 (21), №4. – С. 553-559.
6. Вульф, М.А. Факторы, способствующие развитию неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности при ожирении. / Вульф

М.А., Кириенкова Е.В., Скуратовская Д.А., Левада Е.В., Волкова Л.В., Затолокин П.А., Газатова Н.Д., Литвинова Л.С. // Биомедицинская химия. – 2018. – Том 64 (№5). – С. 444-450.

7. Газатова, Н.Д. Оценка содержания факторов фиброгенеза у пациентов с алкогольным фиброзом печени. / Газатова Н.Д., Юрова К.А., Гаврилов Д.В., Такунова К.И., Болотов А.П., Скуратовская Д.А., Литвинова Л.С. // Российский иммунологический журнал. – 2018. – Том 12 (21), №4. – С. 635-638.

8. Газатова, Н.Д. Особенности клеточного иммунитета и регенерации при алкогольном фиброзе печени. / Газатова Н.Д., Юрова К.А., Гаврилов Д.В., Вульф М.А., Новицкий В.В., Литвинова Л.С. // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – С. 175-189.

9. Газатова, Н.Д. Роль иммунных реакций в гомеостазе и патологии печени (обзор). / Газатова Н.Д., Юрова К.А., Тодосенко Н.М., Вульф М.А., Литвинова Л.С. // Цитология. – 2019. - Том 61 (№3). - С. 185–197.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Симбирцева Андрея Семеновича, доктора медицинских наук, профессора, чл.-корр. РАН, научного руководителя Федерального государственного унитарного предприятия «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых препаратов» Федерального медико-биологического агентства России.

2. Зурочки Александра Владимировича, доктора медицинских наук, профессора, ведущего научного сотрудника Лаборатории иммунологии воспаления Федерального государственного учреждения науки "Института иммунологии и физиологии" Уральского отделения Российской академии наук.

3. Абакушиной Елены Вячеславовны, кандидата медицинских наук, старшего научного сотрудника лаборатории клинической иммунологии Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба - филиала Федерального государственного бюджетного учреждения

"Национальный медицинский исследовательский центр радиологии"
Минздрава России.

4. Деева Романа Вадимовича, кандидата медицинских наук, и.о. заведующего кафедрой гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Рязанского государственного медицинского университета им. Академика И.П. Павлова" Минздрава России.
5. Груздевой Ольги Викторовны, доктора медицинских наук, заведующей лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».
6. Хайдукова Сергея Валерьевича, доктора биологических наук, старшего научного сотрудника отдела химической биологии гликанов и липидов, Лаборатории углеводов, Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Института биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук.
7. Раева Михаила Борисовича, доктора биологических наук, профессора кафедры микробиологии и иммунологии биологического факультете Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет».
8. Замориной Светланы Анатольевны, доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории экологической иммунологии Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук.

Отзывы положительные, принципиальных критических замечаний и вопросов не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием публикаций в соответствующей сфере исследований, широкой известностью своими достижениями в рассматриваемых областях медико-биологических наук.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная концепция прогрессии алкогольного фиброза печени, основанная на усилении провоспалительного потенциала Т-клеток памяти крови и нарушении цитокинового баланса, выявленных при анализе взаимосвязи морфофункциональных изменений крови с патологическими нарушениями в печени, формирующимися на разных стадиях этанол-индуцированного фиброза; **предложена** оригинальная научная гипотеза о дисбалансе молекул с профиброзным (провоспалительные факторы: IL-6, IL-8, TNF α , лептин и противовоспалительные факторы: TGF- β 1, IL-10) и антифиброгенным (адипонектин) действием, как об одном из патогенетических факторов развития алкогольного фиброза печени; **доказано** снижение антифибротических эффектов NK-клеток у больных алкогольным фиброзом печени; **введены** новые представления об участии популяций эффекторных Т-клеток памяти (Тем, Темга) в патогенезе алкогольного фиброза печени и их взаимосвязи со стадией заболевания.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано положение о взаимосвязи морфофункциональных показателей крови с развитием патологических изменений в печени, формирующихся на разных стадиях этанол-индуцированного фиброза; **применительно к проблематике диссертации результативно** использован широкий спектр современных методов исследования (биохимические методы, проточная флуориметрия, иммуноферментный анализ) и методических подходов, высокотехнологичного оборудования, а также адекватных критериев для статистической обработки результатов; **изложены** идеи об участии моноцитов и популяций эффекторных и терминально-дифференцированных

Т-лимфоцитов памяти, обладающих высоким провоспалительным и аутореактивным потенциалом, в патогенезе алкогольного фиброза печени; **показано** снижение числа наивных Т-клеток (T_N), ассоциированное со стадией развития данного патологического процесса; на терминальных стадиях фиброза **установлено** снижение в крови больных АФП числа циркулирующих гемопоэтических ($CD45^+/CD34^+$ и $CD133^+$) клеток.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

определены новые данные фундаментального характера о морфофункциональных особенностях крови, ассоциированных со стадиями алкогольного фиброза печени; **предложено** использовать полученные данные для разработки и совершенствования малоинвазивных методов диагностики, прогнозирования и/или мониторинга терапевтических мероприятий на разных стадиях алкогольного фиброза печени.

Оценка достоверности результатов выявила:

результаты **работ** получены на современном сертифицированном оборудовании, с использованием методов, адекватных поставленным задачам; **теории и идеи**, изложенные в работе, основаны на анализе экспериментальных данных, полученных автором, и их сравнении с результатами отечественных и мировых исследований, и анализе существующих представлений и гипотез по рассматриваемым вопросам; **установлено** количественное соответствие ряда полученных данных результатам, представленным в независимых отечественных и зарубежных источниках по данной тематике; **использованы** адекватные современные методы сбора и обработки исходной информации.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационной работы: подборе и анализе литературы по теме диссертации, составлении дизайна исследований, и их выполнении, статистической обработке полученных данных, анализе и интерпретации результатов, их трактовке и обобщении, подготовке публикаций по

выполненной работе и апробации её результатов на всероссийских и международных конференциях.

На заседании 18 июня 2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Газатовой Н.Д. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 26 человек, из них 15 докторов наук (8 д.б.н. и 7 д.м.н.) по специальности 14.03.03. – патологическая физиология, проголосовали:

За – 22, против – 2, недействительных бюллетеней – 2.

Председатель диссертационного совета

Д.б.н., доцент

Ученый секретарь диссертационного совета

К.б.н., доцент



Шамова О.В.

Алешина Г.М.

18 июня 2019 г.