

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М.Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент

Бутнару Д.В.



Секретарь

2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Диссертация «Компьютерный морфоденситометрический анализ эритроцитов при гипервитаминозе А» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Ломановская Татьяна Александровна, 1980 года рождения, гражданство РФ, окончила Московский институт медико-социальной реабилитологии в 2008 году по специальности «Лечебное дело».

Секретарь

Бутнару Д.В.

В 2008 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 1.55.22. Клеточная биология (03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология). Отчислена из аспирантуры в 2011 году в связи с окончанием обучения.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов №043 выдано 15 апреля 2010 года в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова.

С 2011 года работает на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в настоящее время является старшим преподавателем кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

Боронихина Т.В., доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Компьютерный морфоденситометрический анализ эритроцитов при гипервитаминозе А», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.55.22. Клеточная биология (03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология), принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Ломановской Татьяны Александровны на тему «Компьютерный морфоденситометрический анализ эритроцитов при гипервитаминозе А» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.55.22. Клеточная биология (03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология) является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Витамин А (ретинол), а также его естественные и синтетические аналоги (ретиноиды), обладающие широким спектром биологических свойств, применяются в клинической практике с целью коррекции нарушений, возникающих при их недостатке в организме, используются в качестве канцеропротекторных и иммуномодулирующих средств, при лечении некоторых форм лейкозов и наиболее широко – в дерматологии. В зависимости от дозы и продолжительности использования ретиноиды могут оказывать токсическое действие на организм способствуя развитию гипервитаминоза А. Проявления острой и хронической токсичности ретиноидов изучены и описаны достаточно подробно. Вместе с тем показано, что ретинол в повышенных дозах может оказывать негативное воздействие на клетки и ткани организма до появления клинических признаков гипервитаминоза А. В связи с этим актуальным является поиск методов прогноза развития данного состояния при лечении больных. Своевременная диагностика доклинической (субтоксической) стадии гипервитаминоза А востребована также при исследовании новых лекарственных веществ, создаваемых на основе ретиноидов.

Обладая липофильными свойствами, биологически активные формы витамина А являются мембранотропными соединениями. При исследовании цитотоксичности мембранотропных ксенобиотиков в качестве модели часто используются эритроциты, обладающие способностью к обратимой деформации, что определяется, в частности, состоянием цитоскелета и вязкоупругими свойствами их мембраны. Под влиянием ксенобиотиков эта способность, как

правило, меняется, следствием чего могут быть изменение размера, формы и других характеристик эритроцитов. Критериями таких изменений могут служить морфоденситометрические (МДМ) параметры клеток, совокупность которых позволяет получить интегральную характеристику их морфологической и функциональной сохранности.

В связи с этим актуальной задачей представлялось изучение характера и степени выраженности морфофункциональных изменений эритроцитов, возникающих в ответ на введение в организм ретинола, и выбор критериев, позволяющих прогнозировать развитие эффектов его токсического действия на организм.

• **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

заклучалась в выполнении экспериментальной части исследования, в ходе которой была подобрана доза ретинола пальмитата(РП), оптимальная для моделирования гипервитаминоза А, реализованы все этапы забора и подготовки материала для микроскопического анализа. Проведен МДМ анализ эритроцитов в контрольных и экспериментальных группах животных, выполнена статистическая обработка полученных данных, проанализированы и обобщены результаты исследования. Проведен анализ и отбор отечественной и мировой литературы по теме исследования. Подготовлены лично и в соавторстве публикации по материалам проведенного исследования.

• **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным количеством наблюдений (число животных, число клеток), рассчитанным при планировании эксперимента, а также использованием методов исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы фактическими данными, проанализированными с использованием адекватных методов статистического анализа и представленными в виде таблиц и рисунков.

• **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В результате проведенного исследования впервые:

- с помощью компьютерного МДМ анализа эритроцитов получены данные о характере и динамике их морфологических изменений в условиях гипервитаминоза А, смоделированного у крыс передозировкой РП; показано, что в этих условиях снижается оптическая плотность дискоцитов, меняются МДМ параметры их профиля, что сопровождается сдвигом соотношения истинных дискоцитов и дискосфероцитов в сторону последних и последующим увеличением числа атипичных форм эритроцитов;
- на основе сопоставления динамики развития гипервитаминоза А с динамикой морфологических изменений дискоцитов выявлены МДМ параметры их профиля, меняющиеся до появления признаков передозировки РП (Grad1, Grad2, Grad3, Cur2, Dy, L_er, Surface, Volume);
- дана сравнительная оценка информативности изменений МДМ параметров профиля дискоцитов крыс при использовании избыточных доз РП; установлено, что на доклинической стадии развития гипервитаминоза А прогностическими критериями могут служить увеличение Cur2, снижение Surface и Dy дискоцитов;
- изучен характер изменений эритроцитов при ежедневном введении крысам per os МО, используемой для приготовления растворов РП; установлено, что в этих условиях возрастает оптическая плотность цитоплазмы дискоцитов, а также увеличиваются их Surface и ее соотношение с Volume;
- предложен критерий разделения дискоцитов крыс на субпопуляции истинных дискоцитов и дискосфероцитов (величина Pallor/Area) и охарактеризованы различия МДМ параметров в этих субпопуляциях.

• **Практическая значимость проведенных исследований**

Обоснована эффективность использования компьютерной морфоденситометрии для оценки неспецифических морфологических изменений эритроцитов при гипервитаминозе А. Показано, что на основе анализа МДМ параметров дискоцитов возможен прогноз возникновения и оценка степени тяжести гипервитаминоза А.

В качестве прогностических критериев передозировки РП предложен перечень информативных признаков, характеризующих морфологические изменения эритроцитов. Использование этих критериев при проведении аналогичных экспериментальных исследований позволит ограничить число анализируемых МДМ параметров и сократить время объективной оценки состояния эритроцитов.

Охарактеризованы морфологические изменения эритроцитов крыс при введении per os смеси рапсового масла с антиоксидантами бутилгидрокситолуола и бутилгидроксианизола. Тем самым обоснована необходимость использовать при изучении эффектов биологически активных форм витамина А в качестве группы сравнения животных, получающих масляную основу, применяемую для растворения субстанции ретинола или его эфиров.

Выявлены различия МДМ параметров в субпопуляциях дискоцитов интактных животных. Установлено, что соотношение истинные дискоциты/дискосфероциты в периферической крови меняется при передозировке РП. Предложено при оценке состояния эритронов в экспериментальных и клинических исследованиях учитывать в качестве критериев не только количество типичных и атипичных форм эритроцитов, но также оценивать объем и соотношение субпопуляций дискоцитов.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Основные положения и результаты диссертации отражены в 16 научных работах, опубликованных в рецензируемых изданиях. Полученные данные являются основой для изучения воздействия ретинола пальмитата на структуру эритроцитов. Примененный в исследовании метод компьютерной морфоденситометрии позволил получить новые данные о составе эритронов периферической крови интактных крыс Вистар в норме и при воздействии ксенобиотиков.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии Института клинической медицины имени

Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), при изучении дисциплин гистологии, цитологии, эмбриологии, морфологии, медицинской эмбриологии, читаемых студентам по направлению подготовки 31.05.01 Лечебное дело; 31.05.02 Педиатрия; 32.05.01 Медико-профилактическое дело; 31.05.03 Стоматология; 30.05.01 Медицинская биохимия; 30.05.02 Медицинская биофизика. (Акт №25 от 28.03.2022), на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева» в лекционном курсе по теме «Кровь», а также используются в работе научного отдела Акционерного общества Фармацевтического научно-производственного предприятия «Ретиноиды» в проведении доклинических исследований лекарственных препаратов.

• **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Компьютерный морфоденситометрический анализ эритроцитов при гипервитаминозе А» выписка из протокола №20-20 от 05.02.2020 г.

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

1.55.22. Клеточная биология (03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология).

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 16 печатных работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; из них 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus), 3 иные публикации по результатам исследования, 10 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1) Минашкина Т.А. /Морфологическая характеристика эритроцитов при экспериментальном гипервитаминозе А. / **Морфология**, 2011, Том 139, № 2, стр. 41 – 44 [ВАК, Scopus]

2) Ломановская Т. А., Боронихина Т. В., Пьявченко Г.А., Яцковский А. Н./ Влияние масляной основы раствора ретинола пальмитата на морфологию эритроцитов / **Морфологические ведомости**, 2021, Том 29 № 3, стр. 48-54 [ВАК]

3) Ломановская Т.А., Боронихина Т. В., Яцковский А. Н./ Оценка информативности морфологических изменений эритроцитов при гипервитаминозе А и выбор прогностических признаков его возникновения. / **Клиническая и экспериментальная морфология**, 2022, Том 11 № 1, стр. 73-78 [ВАК]

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Ломановская Т.А., Боронихина Т. В., Яцковский А. Н. / Изменения морфологии эритроцитов при передозировке ретинола пальмитата. / **Оперативная хирургия и клиническая анатомия**, 2020, №4(1), стр. 46-51

2) Боронихина Т. В., Ломановская Т. А., Яцковский А. Н. / Плазмолемма эритроцитов и ее изменения в течение жизни клеток / **Журнал анатомии и гистопатологии**, 2021, Том 10, № 2, стр. 62-72

3) Аванесова Н.И., Бородин В.В., Гузев К.С., Иванова М.Е., Крючкова Н.С., Ломановская Т.А., Скребнева Е.Н., Хорошаев О.Е., Цуканов Е. Е., Ноздрин В.И. / Изменения эритроцитов при экспериментальном гипервитаминозе А. / **Ретиноиды (альманах)**, 2021, вып. 36, стр. 83-85.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Боронихина Т.В., Минашкина Т.А., Яцковский А.Н. / Сравнительная информативность морфоденситометрических параметров эритроцитов у крыс с гипервитаминозом А. / **Морфология (Материалы докладов X Конгресса международной ассоциации морфологов, 29-30 сентября 2010 г., Ярославль)** 2010 т. 137, № 4, стр. 40

2) Минашкина Т.А. / Изменения формы эритроцитов крыс при введении ретинола пальмитата. / Морфология, (Материалы докладов X Конгресса международной ассоциации морфологов, 29-30 сентября 2010 г., Ярославль) 2010, Том 137, № 4, стр. 127

3) Минашкина Т.А., Боронихина Т.В., Яцковский А.Н. / Морфология эритроцитов как показатель состояния гипервитаминоза А. / Ретиноиды, (Материалы докладов VIII Всероссийской научной конференции «Бабухинские чтения в Орле» 1-2 июня 2011 г.) 2011, вып. 32, стр. 140–150

4) Минашкина Т.А., Боронихина Т.В., Яцковский А.Н./ Профиль дискоцита как индикатор передозировки ретинола. / Морфология (Материалы докладов XI Конгресса международной ассоциации морфологов, 29-31 мая 2012 г., Самара), 2012, № 3, стр. 103

5) Яцковский А.Н., Минашкина Т.А., Боронихина Т.В. / Субпопуляции дискоцитов периферической крови крыс. / Морфология (Материалы докладов XI Конгресса международной ассоциации морфологов, 29-31 мая 2012 г., Самара), 2012, № 3, стр. 187

6) Минашкина Т.А., Боронихина Т.В., Петросян Э.А. Яцковский А.Н. / Отношение Pallor/Area в эритроцитах крыс при гипервитаминозе А./ Морфология (Материалы докладов IX Всероссийской научной конференции «Бабухинские чтения в Орле» 3-4 июня 2015 г.), 2015, № 3, стр. 76

7) Ломановская Т.А., Боронихина Т. В., Яцковский А. Н. / Прогноз передозировки ретинола пальмитата. / Морфология (Материалы докладов X Международной научной конференции «Бабухинские чтения в Орле» 31 мая – 1 июня 2017 г.) – 2017, №3, стр. 84

8) Яцковский А.Н., Ломановская Т.А., Боронихина Т.В. / Адекватный контроль в экспериментах по моделированию гипервитаминоза А. / Морфология (Материалы докладов XIV Конгресса Международной Ассоциации Морфологов. 19-22 сентября 2018 г., Астрахань) – 2018, №3, стр. 332

9) Ломановская Т.А., Боронихина Т. В., Яцковский А. Н. / Эффект передозировки ретинола пальмитата на эритроциты крыс. / Морфология

(Материалы докладов VIII съезда научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов. 23-26 мая 2019 г., Воронеж), 2019, №2, стр. 180

10) Ломановская Т.А., Боронихина Т. В., Яцковский А. Н. / Профиль нормоцитов меняется при передозировке ретинола пальмитата. / Морфология (Материалы докладов XV конгресса международной ассоциации морфологов. 21-22 сентября 2020 г., г. Ханты-Мансийск), 2020, № 2-3, стр. 127

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) X Конгрессе международной ассоциации морфологов (Ярославль 2010)
- 2) XI Конгрессе международной ассоциации морфологов (Самара 2012)
- 3) VIII Всероссийской научной конференции «Бабухинские чтения в Орле» (2011)
- 4) IX Всероссийской научной конференции «Бабухинские чтения в Орле» (2015)
- 5) X Международной научной конференции «Бабухинские чтения в Орле» (2017)
- 6) XIV Конгрессе Международной Ассоциации Морфологов. (Астрахань, 2018)
- 7) VIII Съезде научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов. (Воронеж, 2019)
- 8) XV Конгрессе международной ассоциации морфологов (Ханты-Мансийск, 2020)

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Ломановской Татьяны Александровны «Компьютерный морфоденситометрический анализ эритроцитов при гипервитаминозе А» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.55.22. Клеточная биология (03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология).

Заключение принято на заседании кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 17 чел.

Результаты голосования: «за» – 17 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 8 от 25.03.2022 г.

Председательствующий на заседании

доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой
гистологии, цитологии, эмбриологии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени
И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)



С.Л. Кузнецов