

## **Заключение**

**диссертационного совета ДСУ 208.001.01 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 21 декабря 2020 года № 12.

О присуждении Котёлкиной Анастасии Андреевне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Цитоархитектоника тимуса при экспериментальном канцерогенезе в условиях стресса» в виде рукописи по специальности 03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология принята к защите 17 сентября 2020 г., протокол № 4 диссертационным советом ДСУ 208.001.01 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора Университета № 0463 от 28.05.2020г.).

Котёлкина Анастасия Андреевна 1990 года рождения в 2013 году окончила ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» г. Чебоксары по специальности «лечебное дело».

В 2019 году закончила заочную аспирантуру в ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России.

С 2013 года Котёлкина Анастасия Андреевна работает старшим преподавателем кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России по настоящее время.

Диссертация «Цитоархитектоника тимуса при экспериментальном канцерогенезе в условиях стресса» по специальности 03.03.04 - Клеточная биология, цитология, гистология выполнена на кафедре нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России.

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор, Меркулова Лариса Михайловна, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, кафедра нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, профессор кафедры.

**Официальные оппоненты:**

- Диндяев Сергей Валерьевич, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии, заведующий кафедрой

- Логинова Наталья Павловна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии, профессор кафедры – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО "Оренбургский государственный медицинский университет" Минздрава России, г. Оренбург в своем положительном заключении, составленном доктором биологических наук, профессором, Заслуженным деятелем науки РФ, Заслуженным работником высшей школы РФ Стадниковым Александром Абрамовичем - заведующим кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, указала что,



Диссертация Котёлкиной Анастасии Андреевны «Цитоархитектоника тимуса при экспериментальном канцерогенезе в условиях стресса», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 - Клеточная биология, цитология, гистология, является законченной научно-квалифицированной работой, в которой решена важная задача оценки морфофункциональных изменений тимуса при экспериментальном канцерогенезе молочной железы, в условиях воздействия водноиммобилизационного стресса и сочетанном действии этих двух факторов. Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), утвержденным приказом ректора Сеченовского университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор - Котёлкина Анастасия Андреевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 - Клеточная биология, цитология, гистология

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора биологических наук, профессора, Заслуженного работника высшей школы, заведующего кафедрой гистологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж – Воронцовой Зои Афанасьевны; доктора биологических наук, профессора, заведующей кафедрой гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара – Суворовой Галины Николаевны; доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой анатомии человека, ФГБОУ ВО

«Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск –Путаловой Ирины Николаевны; доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань – Чельшева Юрия Александровича; доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой гистологии с курсом эмбриологии, ФГБВОУ «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург – Одинцовой Ирины Алексеевны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГБОУ ВО "Оренбургский государственный медицинский университет" Минздрава России, г. Оренбург выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ все по теме диссертации общим объемом 2,08 печатных листа, 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, 4 статьи в материалах конференций, 4 статьи в научно-практических журналах (в том числе 2 в электронном ресурсе), 1 статья в материалах съезда.

#### **Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. **Котёлкина А.А., Кострова О.Ю., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю., Михайлова М.Н.** Клеточный состав тимуса крыс при сочетанном воздействии канцерогена и стресса // **Журнал анатомии и гистопатологии.** - 2019. – Т.8, №2. – С.47-53.



2. Котёлкина А.А. Особенности морфологии тимуса крыс при индуцировании рака молочной железы N-метил-N-нитрозомочевиной//, Котёлкина А.А., Меркулова Л.М., Кострова О.Ю., Стручко Г.Ю., Москвичев Е.В., Стоменская И.С. **Морфологические ведомости.**- 2020. – Т.28, выпуск 2. – С. 55-63.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

установлено, что изолированное введение канцерогена N-метил-N-нитрозомочевины и воздействие водно-иммобилизационного стресса через 1 месяц приводят к увеличению толщины коркового и площади мозгового вещества долек тимуса в разной степени выраженности. При дальнейшем наблюдении отмечается достоверное снижение этих показателей и замещение паренхимы органа соединительной и жировой тканями.

Установлено, что при сочетанном воздействии канцерогена N-метил-N-нитрозомочевины и водно-иммобилизационного стресса особенности изменений проявляются в раннем появлении жировой ткани в соединительнотканых прослойках и значительном замещении ею паренхимы тимуса. Уже через 1 месяц дольки приобретают веретенообразную форму, граница между корковым и мозговым веществом становится нечеткой, с увеличением срока исследования уменьшается площадь мозгового и толщина коркового вещества.

Показано, что введение канцерогена приводит к количественному изменению клеточных элементов в тимусной дольке: через 1 месяц наблюдения отмечается снижение S-100<sup>+</sup> дендритных клеток и CD68<sup>+</sup> макрофагов на фоне достоверного увеличения CD3<sup>+</sup>- лимфоцитов коркового и мозгового веществ. Через 3 месяца - значительный рост дендритных клеток, макрофагов и эпителиоцитов. Зарегистрировано, что при сочетанном воздействии двух факторов выраженный клеточный дисбаланс регистрируется уже через 2 месяца: увеличение S-100<sup>+</sup> клеток в 1,9 раза, эпителиальных

клеток в 8,8 раз, а через 3 месяца – еще и увеличение  $V\alpha 1-2^+$  клеток более, чем в 11 раз.

Выявлено, что изолированное введение канцерогена N-метил-N-нитрозомочевины и изолированное воздействие водно-иммобилизационного стресса вызывают волнообразные изменения уровня биогенных аминов в люминесцирующих структурах тимуса. При введении канцерогена через 3 месяца регистрируется максимальное содержание гистамина и серотонина, тогда как изолированное воздействие водно-иммобилизационного стресса приводит к достоверному увеличению только уровня гистамина. При воздействии канцерогена в условиях стресса уровень всех биогенных аминов снижается волнообразно: через 1 и 3 месяца наблюдений. Максимальный уровень гистамина отмечен через 2 месяца. Соотношение (СТ+ГСТ)/КА во всех экспериментальных группах носит волнообразный характер.

Установлено, что на изолированное введение канцерогена и сочетанное воздействие канцерогена в условиях стресса в тимусе отмечается увеличение числа тучных клеток в соединительнотканых септах в 1,5 раза с преобладанием дегранулированных и полностью опустошенных форм. Индекс дегрануляции увеличивается в 2 раза по сравнению с контролем. При стрессовом воздействии общее количество тучных клеток снижается в 2 раза, с преобладанием только дегранулированных форм.

Сравнительный анализ данных показал, что цитоморфологические изменения долек тимуса отмечены во всех трех группах эксперимента, но при сочетанном воздействии канцерогена и стресса эти изменения более выражены и наступают уже через 1 месяц наблюдения, нарастая по мере увеличения срока исследования.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

- доказано, что зарегистрированные морфологические изменения в структуре тимуса развиваются раньше при сочетанном воздействии канцерогена N-метил-N-нитрозомочевины, индуцирующей рак молочной железы и водно-иммобилизационного стресса.



- показано, что все воздействия на изученных моделях вызывают разнонаправленные изменения числа S-100<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD68<sup>+</sup>, Vcl-2<sup>+</sup>, Pan-cytocera<sup>+</sup> клеток.

- установлено волнообразное изменение уровня гистамина, стабильное снижение серотонина и катехоламинов на всех сроках исследования, волнообразные изменения соотношения (серотонин + гистамин)/катехоламины, позволяющее косвенно судить о функциональной активности клеток.

- установлено, что и введение N-метил-N-нитрозомочевины, и воздействие канцерогена в условиях стресса вызывают рост числа тучных клеток за счет дегранулированных и полностью опустошенных форм на всех сроках исследования. Стресс приводит к снижению общего количества тучных клеток, с преобладанием дегранулированных форм.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что** они дополняют и расширяют сведения о цитоархитектонике тимуса на разных этапах канцерогенеза, воздействиях стресса и сочетанного влияния изученных факторов.

Представленные в работе результаты морфофункциональных изменений клеток тимуса могут быть учтены в разработке противоопухолевой иммунопрофилактике и иммунотерапии, а также в практической онкологии с привлечением клинических психологов.

Результаты внедрены и используются в учебном процессе кафедр общей хирургии и онкологии и общей и клинической морфологии и судебной медицины Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:**

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне.

Результаты получены при использовании современного сертифицированного оборудования и компьютерных программ.

Использованные методы применялись в соответствии с поставленными задачами. Используются современные методы морфологических исследований (гистологический, иммуногистохимический, морфометрический), что позволило получить достоверные статистически значимые результаты, характеризующиеся воспроизводимостью.

Теоретическое обоснование исследования построено на глубоком анализе результатов данных литературы, представленных по изучаемой теме, и согласуется с имеющимся в настоящее время экспериментальными и практическими данными по теме исследования.

Идея базируется на анализе и обобщении теоретико-практических данных зарубежных и отечественных исследований, анализе результатов практического применения используемых в работе методов и ранее полученных с их помощью данных. Проанализировано 294 источника, из которых - 94 зарубежных.

Используются современные методы сбора и анализа материала с применением различных методов исследования и статистической обработкой данных. Объем проведенных исследований достаточен для формирования заключения.

Установлено, что по значительной части полученных автором результатов предшествующие публикации в доступной научной литературе отсутствуют.

**Личный вклад состоит в том, что** непосредственно автором были проведены экспериментальные исследования на лабораторных животных, выполнены забор биопсийного материала, изготовление гистологических препаратов, статистическая обработка и оценка данных собственных результатов. Все микрофотографии, рисунки и графики, представленные в диссертационном исследовании, подготовлены автором лично. Диссертантом самостоятельно сформулированы выводы и положения, выносимые на защиту

Автор принимал непосредственное участие в написании статей и тезисов и их подготовке к публикации в научных изданиях, участвовал в



качестве докладчика на конференциях регионального и всероссийского уровня.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденным приказом ректора Сеченовского университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 18 человек (10 очно, 8 дистанционно), присутствовавших на заседании, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 25 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: «за» присуждение ученой степени - 18, против присуждения ученой степени – «нет».

На заседании 21 декабря 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Котёлкиной Анастасии Андреевне ученую степень кандидата медицинских наук.

Председатель  
диссертационного совета

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Дыдыкин Сергей Сергеевич

Блинова Екатерина Валериевна

«23» декабря 2020 года