

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д001.022.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ИНСТИТУТ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 14.06.2018 № 99

О присуждении Никифорову Никите Геннадьевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Изучение профиля активации моноцитов/макрофагов при взаимодействии с липопротеидами низкой плотности» по специальности 03.01.04 – «Биохимия»

принята к защите 22 марта 2018, протокол № 88 диссертационным советом Д001.022.03, созданном на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12 (утвержден Приказом Минобрнауки РФ № 105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Никифоров Никита Геннадьевич, 1989 года рождения.

В 2012 году соискатель окончил факультет молекулярной и биологической физики Московского физико-технического института (государственного университета) по специальности «Прикладные математика и физика»,

в 2015 окончил аспирантуру в Научно-исследовательском институте экспериментальной кардиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, работает младшим научным сотрудником лаборатории медицинской генетики Научно-исследовательского института экспериментальной кардиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в лаборатории медицинской генетики Научно-исследовательского института экспериментальной кардиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель - доктор медицинских наук Собенин Игорь Александрович, Научно-исследовательский институт экспериментальной кардиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель лаборатории медицинской генетики, главный научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

1. Гончаров Николай Васильевич, доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук, лаборатория сравнительной биохимии ферментов, заведующий;
2. Метельская Виктория Алексеевна, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел изучения биомаркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, руководитель

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону

в своем положительном заключении, подписанном Шкурат Татьяной Павловной, доктором биологических наук, профессором, заведующей кафедрой генетики Академии биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского Южного федерального университета, указала, что диссертация является законченным, самостоятельным научно-исследовательским трудом, выполненном на высоком научном уровне, с использованием адекватных методов исследования, и, что полученные автором результаты достоверны,

выводы и заключения обоснованны; совокупность сформулированных и обоснованность научных положений можно расценивать как новое решение научной задачи, имеющей важное значение для раскрытия биохимических механизмов развития атеросклероза.

Соискатель имеет 39 печатных работ, в том числе 13 по теме диссертации (в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах), опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК и входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, общим объемом 2,3 печатных листа.

Наиболее значимые работы:

1. Nikiforov NG. Use of Primary Macrophages for Searching Novel Immunocorrectors / Elizova NV, Bukrinsky M, Dubrovsky L [и др.] // Curr Pharm Des. – 2017 – Т.23, №6. – С.915-920 (авторский вклад составил 70%).
2. Bobryshev YV. Macrophages and Their Contribution to the Development of Atherosclerosis / Nikiforov NG, Elizova NV, Orekhov AN // Results Probl Cell Differ. – 2017 – Т.62 – С.273-298 (авторский вклад составил 70%).
3. Никифоров Н.Г. Особенности секреции цитокинов и хемокинов моноцитами крови человека при атеросклерозе / Елизова Н.В., Карагодин В.П., Орехов А.Н. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Т.23, № 3. – С. 18-22 (авторский вклад составил 70%).
4. Orekhov AN. Phenomenon of individual difference in human monocyte activation / Nikiforov NG, Elizova NV, Ivanova EA, Makeev VJ // Exp Mol Pathol. – 2015 – Т.99, №1. – С.151-154 (авторский вклад составил 70%).

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 идея, обогащающая научную концепцию о роли модифицированных липопропротеидов низкой плотности (ЛНП) в активации реакций врожденного иммунитета при атерогенезе;

предложена оригинальная научная гипотеза, заключающаяся в том, что иммунный ответ, вызванный взаимодействием макрофагов с модифицированными ЛНП, индуцирует накопление внутриклеточных липидов;

доказана тесная связь между внутриклеточным накоплением холестерина и экспрессией генов, участвующих в реакциях врожденного иммунитета: TNF и CCL18 в исследованиях в моделях *in vitro* и *in situ*, а также других генов, таких как IL7R, IL7, TIGIT, CXCL8, F2RL1, ANXA1 и IL15, по результатам исследования транскриптома нагруженных холестерином макрофагов; введена новая трактовка роли в атерогенезе генов EIF2AK3, TSPYL2, DUSP1, непосредственно не участвующих во внутриклеточном метаболизме холестерина.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана активация макрофагов человека при внутриклеточном накоплении холестерина под влиянием модифицированных ЛНП;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов)

использован широкий спектр биохимических (выделение ЛНП из сыворотки крови человека, химическая модификация ЛНП, оценка электрофоретической подвижности модифицированных ЛНП, экстракция внутриклеточных липидов), иммунологических (иммуногистохимическое окрашивание интимы аорты человека, иммунофлуоресцентное окрашивание культуры макрофагов человека), молекулярно-генетических (полимерная цепная реакция в реальном времени, секвенирование РНК), и математических (выявление дифференциально экспрессирующихся генов и сигнальных путей) методов исследования;

изложены идеи о влиянии иммунного ответа, вызванного взаимодействием макрофагов человека с модифицированными ЛНП, на внутриклеточный метаболизм холестерина;

раскрыто принципиальное различие реакции макрофагов при взаимодействии с нативными неатерогенными ЛНП и модифицированными атерогенными ЛНП, заключающееся не только в накоплении холестерина, но

и в активации генов, вовлеченных в иммунный ответ, а также генов, которые ранее не связывали с атерогенезом.

изучен транскриптом макрофагов, нагруженных холестерином, с целью выявить гены, тесно связанные с накоплением холестерина;

проведена модернизация подхода по выявлению генов, изменение регуляции которых наиболее тесно связано с внутриклеточным накоплением холестерина макрофагами человека, основанная на выявлении сигнальных путей, активация которых приводит к наблюдаемым изменениям экспрессии генов, с последующим выявлением генов-регуляторов.

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

разработан и внедрен способ оценки риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, основанный на определении экспрессии генов IL7R, TIGIT, CXCL8, F2RL1, EIF2AK3, IL7, TSPYL2, ANXA1, DUSP1 и IL15 в циркулирующих моноцитах крови человека. Зарегистрирована патентная заявка;

определено направление исследования механизмов инициации внутриклеточного накопления липидов, основанное на результатах анализа транскриптома нагруженных холестерином макрофагов;

создана панель генов-регуляторов, потенциально ответственных за внутриклеточное накопление холестерина;

представлена перспективность их использования в качестве терапевтических мишеней для профилактики и лечения атеросклероза.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты экспериментальных работ получены на современном сертифицированном оборудовании, с использованием методов, оптимально подобранных для решения поставленным задачам;

теория и идея базируются на детальном анализе полученных автором экспериментальных данных, использовании и сопоставлении с опубликованными ранее результатами, полученными другими исследователями, обобщении и систематизации полученных результатов в сочетании с пониманием фундаментальных биохимических и молекулярно-генетических проявлений атерогенеза;

установлено качественное совпадение ряда авторских результатов, заключающихся в повышенной экспрессии некоторых генов, вовлеченных в иммунный ответ, при липоидозе, с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике; использованы современные методики сбора и обработки исходной информации.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: подборе и анализе литературы по теме диссертации, составлении плана экспериментальных исследований, самостоятельном их выполнении, статистической обработке полученных данных, анализе и интерпретации результатов, их трактовке и обобщении, подготовке публикаций по выполненной работе и апробации результатов на всероссийских и международных конференциях.

На заседании 14 июня 2018 года диссертационный совет принял решение присудить Никифорову Н.Г. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 26 человек, из них 10 докторов наук по специальности 03.01.04 – «Биохимия» (4 доктора биологических наук и 6 докторов медицинских наук), участвовавших в заседании, из 35 человек, входящих в состав совета, проголосовали:

За - 22, против - 1, недействительных бюллетеней - 3.

Председатель диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

Сапронов Н.С.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор биологических наук

Хныченко Л.К.



14 июня 2018 г.