

Заключение диссертационного совета 24.1.158.01 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 21 февраля 2023 г. № 174

О присуждении Мальцевой Ольге Николаевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Роль тучных клеток и факторов воспаления в регуляции трансэндотелиального транспорта липопротеинов низкой плотности *in vitro*» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология принята к защите 15 ноября 2022 г. протокол № 171 диссертационным советом 24.1.158.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12 (утвержден приказом Минобрнауки Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель - Мальцева Ольга Николаевна, 1991 года рождения.

В 2013 году соискатель окончила Факультет Медицинской Биотехнологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Удмуртский государственный университет» (ФГБОУ ВО «УдГУ») по специальности «Биохимия». С третьего курса обучения в университете О.Н. Мальцева работала на кафедре иммунологии и клеточной биологии ФГБОУ ВО «УдГУ» лаборантом-исследователем. Прошла обучение в аспирантуре с 01.10.2013 по 30.09.2017гг. на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования

Российской Федерации (ФГБНУ «ИЭМ») по специальностям «Иммунология», «Биохимия».

В 2013 году О.Н. Мальцева прошла по конкурсу на должность младшего научного сотрудника лаборатории общей иммунологии отдела иммунологии ФГБНУ «ИЭМ». С июня 2019 года по настоящее время занимает должность научного сотрудника лаборатории общей иммунологии отдела иммунологии ФГБНУ «ИЭМ».

Диссертация выполнена на базах лаборатории общей иммунологии отдела иммунологии и лаборатории регуляции липидного обмена отдела биохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель - Денисенко Александр Дорофеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией регуляции липидного обмена отдела биохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

1) Меньшиков Игорь Викторович, доктор биологических наук, профессор кафедры иммунологии и клеточной биологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Удмуртский государственный университет», г. Ижевск;

2) Сердюков Дмитрий Юрьевич, доктор медицинских наук, старший преподаватель кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени

В.А. Алмазова» (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова») Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанном Малашичевой Анной Борисовной, доктором биологических наук, заведующей научно-исследовательской группой Молекулярных механизмов кальцификации научно-исследовательской лаборатории заболеваний с избыточной кальцификацией ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» и утвержденным заместителем генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», доктором медицинских наук, профессором, член-корреспондентом РАН Конради Александрой Олеговной, указала, что диссертационное исследование является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной и актуальной задачи исследования механизмов трансэндотелиального транспорта липопротеинов низкой плотности и влияния на него факторов воспаления и тучных клеток.

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

Соискатель имеет 16 опубликованных работ, из них 16 по теме диссертации, из них 3 работы опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций, общим объемом 7 условных печатных листов, авторский вклад составил 80%.

Наиболее значимые работы:

1. Назаров, П.Г. Влияние факторов воспаления на трансэндотелиальный транспорт липопротеинов сыворотки крови *in vitro*. / Назаров П.Г., Мальцева О.Н., Танянский Д.А., Денисенко А.Д. // Цитокины и воспаление – 2015. – Т. 14 – № 4 – С. 59-64.

2. Мальцева, О.Н. Двухфазный характер действия гистамина на проницаемость монослоя эндотелиальных клеток линии EA.hy926 для белковых молекул *in vitro*. / Мальцева О.Н., Назаров П.Г., Танянский Д.А.,

Денисенко А.Д. // Цитокины и воспаление – 2019. – Т. 18 – №1 – С. 91-96.

3. Nazarov, P.G. Mast cells and control of transendothelial transport: the role of histamine. / Nazarov P.G., Maltseva O.N., Tanyanskiy D.A. et al. // Cell Tiss. Biol. – 2021. – Т. 15 – С. 402-408 (Scopus).

В диссертации не содержится некорректных заимствований и недостоверных сведений об опубликованных соискателем результатах исследований.

На автореферат поступил отзыв от:

Васиной Любви Васильевны, доктора медицинских наук, доцента, заведующей кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв положительный, принципиальных критических замечаний не имеет. Отзыв содержит информацию об актуальности исследования, новизне полученных результатов и значимости их для науки и практики. Отмечается, что диссертационная работа выполнена в полном объеме на высоком научном уровне, выводы диссертации достоверны и полностью соответствуют поставленным задачам.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана двухкамерная модель кокультивирования эндотелиальных клеток человека линии EA.hy926 и тучных клеток человека линии НМС-1, позволяющая оценить влияние тучных клеток на трансэндотелиальный транспорт плазменных белков, в том числе липопротеинов низкой плотности; **предложена** новая научная идея об участии тучных клеток и их медиаторов в регуляции функционального состояния эндотелия; **доказана** возможность использования тучных клеток и их медиаторов для влияния на трансэндотелиальный транспорт белков крови при различных патологических состояниях; **введены** новые представления о механизмах действия тучных клеток и их медиаторов на патогенез атеросклероза.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано активирующее влияние воспалительных факторов – С-реактивного белка и фактора некроза опухолей- α на трансэндотелиальный транспорт липопротеинов низкой плотности, которое может, по крайней мере, частично, компенсироваться присутствующими в интиме тучными клетками; **изложены** аргументы, доказывающие, что влияние гистамина на проницаемость эндотелия имеет двухфазный характер: за ранней кратковременной фазой, характеризующейся повышением проницаемости, следует долговременная фаза торможения проницаемости. Эффект гистамина на проницаемость эндотелиального монослоя обусловлен взаимодействием его с рецепторами подтипа H_1 ; **раскрыты** механизмы влияния фактора некроза опухолей- α на проницаемость эндотелиального монослоя; **изучены** механизмы транспорта липопротеинов низкой плотности через эндотелиальные клетки с участием клатриновых и кавеолиновых транспортных систем; **применительно к проблематике диссертации результативно** (с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс существующих базовых методов исследования, включающий современные гистологические, гистохимические, биохимические, иммунологические методы, такие как конфокальная микроскопия, метод измерения клеточного биоимпеданса, проточная цитофлуориметрия, а также методы статистической обработки данных.

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

разработан и внедрен метод кокультивирования двух типов культур человеческих клеток в двухкамерной системе для изучения их влияния на функциональную активность друг друга. Разработанный метод применяется в настоящее время в исследованиях, проводимых в ФГБНУ «ИЭМ»; **определены** перспективы для изучения влияния на функциональное состояние эндотелиальных клеток через модуляцию активности тучных клеток, их медиаторов или рецепторов последних; **создана** концепция, позволяющая рассматривать тучные клетки и их медиаторы как фактор, оказывающий

влияние на атерогенез, в частности на скорость поступления липопротеинов низкой плотности в интиму артерий. Это открывает перспективы для влияния на этот патологический процесс, через модуляцию активности тучных клеток, их медиаторов или рецепторов последних; **полученные** в данной работе сведения о регуляции транспорта липопротеинов низкой плотности через эндотелиальный монослой могут быть использованы в учебных программах курсов клеточной биологии, патофизиологии и биохимии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ достоверность результатов обоснована достаточным количеством экспериментальных групп и объемом данных для каждой из них. В работе использованы современные, корректные, адекватные поставленным задачам морфологические, биохимические, гематологические методы, а также методы статистического анализа данных. Результаты получены на сертифицированном оборудовании; **теория** о влиянии тучных клеток и некоторых медиаторов воспаления на трансэндотелиальный транспорт плазменных белков построена на проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными результатами экспериментальных исследований по теме диссертации; **идея базируется** на анализе экспериментальных данных, полученных автором, и их сравнении с результатами отечественных и мировых исследований, а также анализе существующих представлений и гипотез по рассматриваемым вопросам; **установлено** качественное 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 анализе современной отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, в самостоятельном планировании и проведении экспериментов; обработке, анализе, интерпретации полученных данных с учетом результатов их статистической обработки; формулировании выводов; активном участии в написании статей и тезисов по теме работы, либо подготовке числовых, табличных и иллюстративных

материалов для них и апробации её результатов на всероссийских и международных конференциях.

На заседании 21 февраля 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Мальцевой О.Н. ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 10 докторов наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология, из 30 человек, входящих в состав совета, проголосовали:

«за» – 23, «против» – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного
совета, д.б.н., чл.-корр. РАН

О.В. Шамова

Ученый секретарь диссертационного
совета, д.б.н., доцент

Г.М. Алешина



21 февраля 2023 г.