

**Заключение диссертационного совета Д 521.103.01 на базе автономной научной некоммерческой организации высшего образования научно-исследовательского центра «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук**

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета Д 521.103.01 от 20.11.2020 г. № 20 о присуждении Родичкиной Валерии Руслановне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Секреторный фенотип, ассоциированный со старением (SASP): молекулярные механизмы инволюции клеток эндометрия *in vitro*» по специальности: 14.01.30 – геронтология и гериатрия принята к защите 15 сентября 2020 года, протокол № 15 диссертационным советом Д 521.103.01 на базе автономной научной некоммерческой организации высшего образования научно-исследовательского центра «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» по адресу: 197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, дом 3 (приказ 22/нк от 24 января 2017 г., Минобрнауки России, внесение изменений в состав ДС, приказ 222/нк от 13 марта 2019 г.).

Родичкина Валерия Руслановна, 1993 года рождения. В 2016 году окончила магистратуру Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», направленность образовательной программы: «Биология», профиль образовательной программы: «Биология развития. Эмбриология» (Диплом МА № 14116).

С 1 октября 2018 года по настоящее время Родичкина Валерия Руслановна является научным сотрудником лаборатории функциональной морфологии отдела клеточной биологии и патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

Для выполнения диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 14.01.30 – геронтология и гериатрия (биологические науки) В.Р. Родичкина была прикреплена соискателем в лабораторию функциональной морфологии отдела клеточной биологии и патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» (протокол № 10 от 04 декабря 2018 г.).

Родичкина В.Р. успешно сдала все необходимые кандидатские экзамены: по истории и философии науки «отлично», по английскому языку «отлично», по геронтологии и гериатрии «отлично». (Справка № 168



от 4 октября 2019 года выдана ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Диссертация выполнена в лаборатории функциональной морфологии отдела клеточной биологии и патологии автономной научной некоммерческой организации высшего образования научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

**Научный руководитель:**

**Кветной Игорь Моисеевич** – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела клеточной биологии и патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»

**Официальные оппоненты:**

**Полевщиков Александр Витальевич** – доктор биологических наук, профессор, заведующий отделом иммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины».

**Виноградова Ирина Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии, организации и экономики фармации Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск.

**Дали положительные отзывы на диссертацию.**

**Ведущая организация** – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», в своем положительном отзыве, подписанном академиком РАН, директором Центра иммунологии и молекулярной биомедицины биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова Михаилом Александровичем Пальцевым и утвержденном проректором по научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» Федяниным Андреем Анатольевичем, указала, что диссертационная работа Родичкиной Валерии Руслановны на тему: «Секреторный фенотип, ассоциированный со старением (SASP): молекулярные механизмы инволюции клеток эндометрия *in vitro*» по специальности: 14.01.30 – геронтология и гериатрия; выполненная под руководством з.д.н. РФ, д.м.н., проф. И.М. Кветного, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании самостоятельно выполненных автором исследований сформулированы и обоснованы научные положения, совокупность которых можно квалифицировать, как новое решение актуальной научной проблемы в области молекулярной геронтологии – изучение экспрессии различных сигнальных молекул в клетках эндометрия и их вклада в механизм



инфламэйджинга и формирования SASP фенотипа. Работа открывает перспективы для оптимизации и повышения эффективности профилактических и лечебных геропротекторных программ. По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата биологических наук, а её автор – Родичкина Валерия Руслановна – достойна присуждения искомой степени по специальности: 14.01.30 – геронтология и гериатрия.

В процессе изучения работы и в плане проведения дискуссии при обсуждении исследования был сформулирован следующий вопрос: созданная модель инфламэйджинга применима только к клеткам эндометрия или она универсальна?

Отзыв на диссертационную работу Родичкиной Валерии Руслановны на тему: «Секреторный фенотип, ассоциированный со старением (SASP): молекулярные механизмы инволюции клеток эндометрия *in vitro*» обсуждён и одобрен на заседании Центра иммунологии и молекулярной биомедицины биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, протокол заседания № 2 от «24» сентября 2020 г.

По теме диссертации соискатель имеет 21 научную работу, в том числе 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и ВО РФ для опубликования материалов диссертационных исследований и 10 тезисов докладов.

В публикациях соискателя в полной мере отражены наиболее существенные положения и выводы диссертационной работы: при переходе от молодого к старшему репродуктивному возрасту усиливается экспрессия белков IL-1a, p65, PCNA и TERF-1 в клеточной культуре эндометрия. Экспрессия белков IL-8, SIRT1, SIRT6, Ki-67, CALR в клеточной культуре эндометрия уменьшается с увеличением репродуктивного возраста. Экспрессия белков p53 и p16 в нормальной клеточной культуре эндометрия не идентифицируется или находится на незначительных уровнях; фенотип SASP, характерный для инфламэйджинга, может быть существенно расширен с включением в него таких молекул как Ki-67, PCNA, SIRT-1, SIRT-6, TERF, CALR, экспрессия которых достоверно ассоциирована с развитием генотоксического стресса.

Научные работы представлены в виде научных статей, тезисов, материалов зарубежных и всероссийских конференций.

Авторский вклад в опубликованных работах более 70%. Диссертация не содержит некорректных заимствований.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:



1. Новые подходы к оценке эндометриальной дисфункции / Э.К. Айламазян, Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, И.Ю. Коган, М.И. Ярмолинская, А.А. Цыпурдеева, В.Р. Родичкина, И.М. Кветной // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 3. – С. 8-15.
2. Иммуногистохимическая верификация кисспептинов и их рецептора в органах плода человека в период внутриутробного развития / В.Р. Родичкина, Т.С. Клейменова, А.О. Дробинцева, В.О. Полякова, Р.П. Костюченко, И.М. Кветной // Онтогенез. – 2017. – Т. 48, № 3. – С. 203-210.
3. Кисспептины в ткани яичника человека в онтогенезе / А. О. Дробинцева, В. О. Полякова, В. Р. Родичкина, И. М. Кветной. // Успехи геронтологии. – 2019. – Т. 32, № 4. – С. 524-529.
4. Родичкина, В.Р. Изучение маркеров апоптоза в яичниках при внутриутробном развитии / В.Р. Родичкина, А.О. Дробинцева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 1. – С. 143-144.
5. Родичкина, В.Р. Inflammaging – молекулярно-клеточные механизмы старения женской репродуктивной системы /В.Р. Родичкина, И.М. Кветной, В.О. Полякова // Молекулярная медицина. – 2019. – Т. 17, №3. – С. 8-14.
6. Экспрессия сигнальных молекул в эндометрии человека: оптимизация имплантационной восприимчивости под действием аллогенного гидролизата плаценты / И.М. Кветной, Т.С. Клейменова, В.Р. Родичкина, А.О. Дробинцева, В.О. Полякова, А.А. Цыпурдеева, М.Р. Оразов, С.Р. Поликарпова // Молекулярная медицина. – 2018. – Т. 16, № 1. – С. 37-43.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:**

1. Ильницкого Андрея Николаевича, доктора медицинских наук, профессора заведующего кафедрой терапии, гериатрии и антивозрастной медицины ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва.
2. Павловой Татьяны Васильевны, доктора медицинских наук, профессора заведующей кафедрой патологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород.
3. Ворониной Анны Георгиевны, кандидата биологических наук заведующей лабораторией «Возраст и движение» АНО медицинский центр «Геронтология», Москва.



**Все отзывы положительные, замечаний и вопросов не содержат.**

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается высоким уровнем их профессиональной компетентности, профессиональной деятельности, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования и широкой известностью своими достижениями в области и молекулярной геронтологии.

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

**проведена** оценка информативности экспрессии белков-маркеров инфламэджинга TGF $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-1a, p65, MMP3 и белков Ki-67, BCL-2, p16, p53, p65, CALR, SIRT-1, SIRT-6, TERF-1;

**доказано** наличие закономерности экспрессии ключевых маркеров инфламэджинга и предполагаемых белков-маркеров фенотипа SASP.

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

**доказана** перспектива использования модели генотоксического стресса клеточной культуры эндометрия человека с целью изучения процессов клеточного старения и формирования фенотипа SASP;

**применительно** к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован метод конфокальной лазерной сканирующей микроскопии для оценки экспрессии TGF $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-1a, p65, MMP3, Ki-67, BCL-2, p16, p53, p65, CALR, SIRT-1, SIRT-6, TERF-1 в клеточной культуре эндометрия;

**изложены** доказательства того, что модель инфламэджинга клеточной культуры эндометрия на основе модификации моделирования инфламэджинга с использованием ультрафиолетового излучения в качестве генотоксического фактора является достоверной: при облучении клеточной культуры эндометрия в течение 30 минут ультрафиолетом через 72 часа выявлена экспрессия маркеров, ассоциированных с фенотипом SASP;

**уточнены и детализированы** данные литературы об экспрессии белков, характерных для фенотипа клеточного старения.

**Заложены научные основы** для дальнейшего экспериментального изучения белков-маркеров инфламэджинга с целью оптимизации и повышения эффективности профилактических и лечебных геропротекторных программ.

**Раскрыты** новые молекулярно-клеточные аспекты инфламэджинга клеток эндометрия *in vitro*.

**Изучены** качественные и количественные показатели экспрессии белков-маркеров инфламэджинга при воздействии ультрафиолетового облучения.

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

**разработаны и внедрены** в учебный процесс АНО НИМЦ «Геронтология» и ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный



медицинский университет имени И. И. Мечникова», как модифицированный метод моделирования генотоксического стресса при культивировании клеток, который может применяться для индукции фенотипа, ассоциированного со старением и исследования процессов инфламэджинга.

**определено**, что дальнейшее использование клеточной модели инфламэджинга эндометрия может быть перспективным для практического использования;

**изложена идея**, о том, что верификация маркеров клеточного старения и изменение их экспрессии может стать перспективным вариантом для профилактики возраст-ассоциированных заболеваний.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**для экспериментальных работ** было использовано сертифицированное оборудование и реактивы, исследование проводили на достаточном количестве материала с соблюдением норм этики;

**теоретическая часть** работы построена на проверяемых данных, согласуется с опубликованными результатами исследований по теме диссертации и смежными областями;

**идея** базируется на анализе литературных данных работ, посвященных подобным исследованиям, а также на обобщении опыта в области изучения данной темы;

**использованы** классические методики сбора материала, морфологический и иммуноцитохимический анализ и современные методы статистического анализа полученных данных;

**установлено** качественное соответствие авторских результатов с известными данными, представленными в независимых источниках по близкой тематике;

**Личный вклад соискателя** состоит в разработке концепции, планировании и подготовке дизайна экспериментального исследования, участии в исследованиях на всех этапах процесса; непосредственном участии соискателя в научных экспериментах и получении объективных данных, проведении иммуноцитохимических анализов; личном участии в апробации результатов исследования; обработке и интерпретации экспериментальных данных, выполненных лично автором; подготовке основных публикаций по выполненной работе и апробации результатов на российских и международных конференциях. Данные, составляющие основное содержание работы, получены автором лично.

Таким образом, диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук, выполненная Родичкиной Валерией Руслановной на тему: «Секреторный фенотип, ассоциированный со старением (SASP): молекулярные механизмы инволюции клеток эндометрия *in vitro*» по специальности: 14.01.30 – геронтология и гериатрия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании самостоятельно выполненных автором исследований сформулированы и



обоснованы научные положения, совокупность которых можно квалифицировать, как новое решение актуальной научной задачи в области молекулярной геронтологии – проведено изучение экспрессии различных сигнальных молекул в клетках эндометрия и их вклада в механизм инфламэйджинга и формирования SASP фенотипа. Результаты исследований особенностей экспрессии молекул, характерных для фенотипа SASP в клеточной культуре эндометрия существенно дополняют представления о механизмах инфламэйджинга, происходящих в репродуктивной системе в возрастном аспекте. Исследования ряда молекул, вовлечённых в механизмы старения и инфламэйджинга, позволяют расширить понятие о воспалительном старении и выявить новые сигнальные молекулы, характеризующие данный фенотип клеток. Диссертация соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями от 30.07.2014 №723, 21.04.2016 №335, 02.08.2016 №748, 29.05.2017 №650).

На заседании 20 ноября 2020 г. диссертационный совет принял решение присудить Родичкиной Валерии Руслановне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 16 докторов наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия, участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 16, против – «нет», недействительных бюллетеней – «нет».

Председатель

Диссертационного совета

Д 521.103.01

член-корр. РАН, з.д.н. РФ

д.м.н., профессор



Хавинсон Владимир Хацкелевич

Учёный секретарь заседания

диссертационного совета

Д 521.103.01

д.б.н.

Попович Ирина Григорьевна

«20» ноября 2020 г.