

Минобрнауки России
Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки «Федеральный исследовательский центр
«Пушкинский научный центр биологических исследова-
ний Российской академии наук»

ПРОТОКОЛ № 82 ЗАСЕДАНИЯ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.232.01

от 18 апреля 2024г.

Присутствовали : д.б.н. Дегтярева О.В., д.б.н. Вихлянцев И.М., д.б.н., проф. Зинченко В.П., д.б.н. Лунин С.М., д.б.н., проф. Иванов Б.Н., д.б.н. Туровский Е.А., д.б.н., проф. Новоселов В.И., д.б.н., проф. Новоселова Е.Г., д.б.н. Солонин А.С., д.б.н., проф. Озолин О.Н., д.б.н. Тищенко С.В., д.ф.-м.н. Якушевич Л.В., д.б.н. Шарапов М.Г., д.б.н. Винокуров М.Г., д.б.н. Моренков О.С., д.б.н. Рощина В.В., д.б.н., проф. Чемерис Н.К.

И.Слушали: 1) Предварительное рассмотрение диссертации Ломовской Яны Владимировны (ИТЭБ РАН) на тему: «Резистентность клеток острого миелоидного лейкоза к TRAIL-индуцированной гибели при дифференцировке в условиях гиперклеточного провоспалительного микроокружения», по специальности «клеточная биология» – 1.5.22.

2) Заключение комиссии по предварительному рассмотрению диссертации о соответствии профиля диссертации профилю совета, утверждение ведущей организации, официальных оппонентов и предварительного срока защиты диссертации.

Постановили: 1) На основании представленных в совет документов принять диссертацию Ломовской Я.В., как соответствующую профилю совета, к защите.

2) Утвердить по данной диссертации:

- **ведущую организацию:** ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

Официальных оппонентов:

- доктора биологических наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Богуш Татьяну Анатольевну, руководителя группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины ФГБУ Министерства здравоохранения Российской Федерации «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»;

- кандидата биологических наук Яголович Анну Валерьевну, научного сотрудника лаборатории инженерии белка ФГБУН Института биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН.

3) Назначить предварительный срок защиты - июнь 2024 г.

4) Разрешить Ломовской Я.В. опубликование автореферата

Результаты открытого голосования: за -17, против - нет, воздержавшихся – нет

II.Слушали: 1) Предварительное рассмотрение диссертации Минайчева Владислава Валентиновича (ИТЭБ РАН) на тему: «Клеточные и тканевые аспекты биосовместимости

кальций-фосфатных соединений, полученных низкотемпературным синтезом», по специальности «клеточная биология» – 1.5.22.

2) Заключение комиссии по предварительному рассмотрению диссертации о соответствии профиля диссертации профилю совета, утверждение ведущей организации, официальных оппонентов и предварительного срока защиты диссертации.

Постановили: 1) На основании представленных в совет документов принять диссертацию Минайчева В.В., как соответствующую профилю совета, к защите.

2) Утвердить по данной диссертации:

- ведущую организацию: ФГБУ Министерства здравоохранения Российской Федерации «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.И. Пирогова» (г. Москва).

Официальных оппонентов:

-доктора биологических наук Бонарцева Антона Павловича, доцента кафедры биоинженерии биологического факультета ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова;

-кандидата медицинских наук, доцента Деева Романа Вадимовича, первого заместителя директора НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

3) Назначить предварительный срок защиты - июнь 2024 г.

4) Разрешить Минайчеву В.В. опубликование автореферата

Результаты открытого голосования: за -17, против - нет, воздержавшихся - нет

Зам. председателя совета
д.б.н., проф.

Ученый секретарь
д.б.н.



О.Н. Озолин

О.В. Дегтярева

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комиссии диссертационного совета **24.1.232.01 (Д 002.285.01)** на диссертационную работу Я. В. Ломовской на тему «Резистентность клеток острого миелоидного лейкоза к TRAIL-индуцированной гибели при дифференцировке в условиях гиперклеточного провоспалительного микроокружения» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.22. — «Клеточная биология», представленную в диссертационный совет **24.1.232.01 (Д 002.285.01)** на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук»

Диссертационная работа Ломовской Яны Владимировны посвящена решению важной проблемы — выяснению молекулярно-клеточных механизмов лекарственной устойчивости миелоидных лейкозных клеток и путей его преодоления таргетными соединениями - индукторами поверхностной экспрессии проапоптотических TRAIL-рецепторов. Онкологическое заболевание - острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — представляет серьезную проблему современности. Цитокин TRAIL является компонентом противоопухолевого иммунитета. На ранних стадиях развития онкологического заболевания в организме появляется устойчивость опухолевых клеток к TRAIL-индуцированному апоптозу, что осложняет использование этого цитокина в терапии новообразований. В диссертационной работе исследована на моделях устойчивость клеток ОМЛ к цитотоксическому действию белка TRAIL при дифференцировке в условиях гиперклеточного провоспалительного микроокружения *in vitro*. В работе использованы постоянные клеточные линии ОМЛ человека и нативные макрофаги моноцитарного происхождения (моноцитарная постоянная клеточная линия ОМЛ ТНР-1; клеточная линия ОМЛ ТНР-1ad, макрофагоподобный субклон, полученный из клеток ТНР-1 при культивировании в гиперклеточных провоспалительных условиях; дифференцированные фоболовым эфиром клетки линии ТНР-1, провоспалительно активированные с помощью липополисахарида клетки ТНР-1, а также макрофаги, полученные из моноцитов периферической крови здоровых доноров).

Актуальность исследования не вызывает сомнения

Автором с помощью использования методов клеточной и молекулярной биологии, биохимии и биофизики (проточная цитометрия, конфокальная микроскопия, спектрофотометрия, иммуноферментный анализ, количественная ПЦР, секвенирование РНК и биоинформатический анализ) были впервые детально охарактеризованы макрофагоподобные клетки ОМЛ и изучены механизмы их TRAIL-резистентности и определены возможные пути ее преодоления. В результате выполненной работы впервые показана возможность макрофагоподобной дифференцировки клеток ОМЛ в условиях, имитирующих клеточное микроокружение при «стерильном» хроническом воспалении, в гиперклеточных долговременных трехмерных культурах высокой плотности. Установлено, что дифференцированные макрофагоподобные клетки ОМЛ обладают устойчивостью к TRAIL-индуцированной гибели, основными механизмами которой являются потеря проапоптотических TRAIL-рецепторов и повышенная экспрессия ингибиторов апоптоза семейства IAP. Показана возможность подавления устойчивости

макрофагоподобных клеток ОМЛ к TRAIL-индуцированной гибели с помощью индукторов поверхностной экспрессии TRAIL-рецепторов.

Полученные результаты важны для понимания механизмов лекарственной устойчивости клеток ОМЛ и способов ее преодоления. С точки зрения клеточной биологии фундаментальное значение полученных результатов заключается в расширении понимания биологической основы дифференцировки клеток и влияния микроокружения на функционирование клеток. Работа имеет также и практическое значение. В ней продемонстрирована принципиальная возможность подавления резистентности дифференцированных макрофагоподобных клеток ОМЛ к TRAIL-индуцированной гибели при использовании таргетных соединений, таких как индукторы поверхностной экспрессии проапоптотических TRAIL-рецепторов, что может представлять интерес для разработки более эффективных стратегий фармакологического подавления первичной резистентности клеток ОМЛ при опухолевой гиперплазии костного мозга.

Текст диссертации, представленный в совет, идентичен тексту диссертации размещенной на сайте организации. По материалам диссертационной работы опубликовано 5 статей, в изданиях, рекомендованных ВАК, в том числе иностранном журнале 1 квартиля. Основные результаты диссертационной работы апробированы на 14 профильных международных и всероссийских конференциях.

Все представленные в диссертации результаты и положения, выносимые на защиту, опубликованы в рецензируемых научных журналах. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения о работах, опубликованных автором.

Диссертационная работа соответствует требованиям пп. 11, 13 и 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. в действующей редакции, и не содержит заимствований, не содержащих ссылки на авторов или источник заимствования, и/или результатов, полученных соискателем в соавторстве, без ссылок на соавторов.

Тема и содержание диссертации Ломовской Я. В. относится к специальности 1.5.22. - «Клеточная биология» и отрасли науки (биологические науки) в части пп. 10, 16 и 19 (п.10. Изучение закономерностей цито- и гистогенеза, клеточной дифференцировки; п.16. Особенности биологии трансформированных клеток. Механизмы трансформации, п.19. Клеточные технологии как основа для разработки терапевтических подходов для лечения различных патологий).

Диссертация Ломовской Я. В. «Резистентность клеток острого миелоидного лейкоза к TRAIL-индуцированной гибели при дифференцировке в условиях гиперклеточного провоспалительного микроокружения» может быть принята к защите в диссертационном совете 24.1.232.01 (Д 002.285.01) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук», по которым Совету предоставлено право принимать диссертации к защите.

Дополнительного привлечения специалистов по указанной проблеме в совет не требуется.

В связи с вышеизложенным, предлагаем:

1. Назначить в качестве ведущей организации – ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
2. Утвердить в качестве официальных оппонентов:
 - доктора биологических наук Татьяну Анатольевну Богуш, профессора, заслуженного деятеля науки РФ, руководителя группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины ФГБУ МЗ РФ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» (НМИЦ Онкологии им. Н.Н.Блохина);
 - кандидата биологических наук, Яголович Анну Валерьевну, научного сотрудника лаборатория инженерии белка ФГБУН Института биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук.

председатель комиссии д.б.н., проф.

В.И. Новоселов

член комиссии, д.ф.-м.н., проф.

В.С. Акатов

член комиссии, д.б.н.

М.Г. Шарапов

17.04.2024 г



Подпись В.И. Новоселов
В.С. Акатов, М.Г. Шарапов
Удостоверяю гав. канц.
Г