

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки
«Федеральный исследовательский центр
«Пушкинский научный центр биологических
исследований Российской академии наук»
(ФИЦ ПНЦБИ РАН)
142290, Московская обл., г. Серпухов,
г. Пушкино, проспект Науки, д.3.
Тел./факс: (4967)73-26-36,
e-mail: info@pncbi.ru, <https://www.pbcra.ru>
ОКПО 02699688, ОГРН 1025007768983,
ИНН/КПП 5039002841/503901001

УТВЕРЖДАЮ
Директор ФИЦ ПНЦБИ РАН
д.ф.-м.н. Грабарник П.Я.

« 09 » сентября 2026 г.



09.09.2026 № 191-01/830
На № _____ от _____

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр
биологических исследований Российской академии наук»**

Диссертация «Молекулярно-клеточные механизмы действия наночастиц селена, сорafeniba и их комплекса на клетки гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 in vitro и на фиброз печени in vivo», представленная Гольтяевым Михайлов Викторовичем на соискание ученой степени кандидата биологических наук, выполнена в Группе молекулярных и клеточных механизмов канцерогенеза Института биофизики клетки Российской академии наук - обособленного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук» (ФИЦ ПНЦБИ РАН).

В 2007 г. Гольтяев М. В. окончил Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежский государственный университет» с присуждением квалификации «Биолог», по специальности «Биология». В 2009 г. окончил магистратуру Государственного образовательного учреждения высшего и профессионального образования «Пушкинский государственный университет» с присуждением степени магистра по направлению «Биология».

В период подготовки диссертации соискатель работал в Группе молекулярных и клеточных механизмов канцерогенеза Института биофизики клетки Российской академии наук - обособленного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук» (ФИЦ ПНЦБИ РАН) в должности научного сотрудника. В настоящее время Гольтяев М. В. работает в должности научного сотрудника ФИЦ ПНЦБИ РАН.

Справки о сдаче Гольтяевым М. В. кандидатских экзаменов: Экзамены: История и философия науки, английский язык - Справка № 02-22/4-23 от 27 февраля 2025 г. выдана Пушкинским филиалом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)». Экзамен: клеточная биология - Справка № 191-01-9211/341 от 05 июля 2023

г. Выдана Федеральным государственным бюджетным учреждением науки «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук» (ФИЦ ПНЦБИ РАН).

Научный руководитель диссертационной работы – доктор биологических наук Варламова Елена Геннадьевна, ведущий научный сотрудник Группы молекулярных и клеточных механизмов канцерогенеза Института биофизики клетки Российской академии наук - обособленного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук» (ФИЦ ПНЦБИ РАН).

По итогам рассмотрения диссертации «Молекулярно-клеточные механизмы действия наночастиц селена, сорафениба и их комплекса на клетки гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 *in vitro* и на фиброз печени *in vivo*» принято следующее заключение: Диссертационная работа Гольтяева М. В. является законченной научно-квалификационной работой, которая посвящена проблеме разработки противораковых и противофиброзных препаратов на основе наночастиц селена. В диссертации впервые продемонстрирован цитотоксический эффект в отношении раковых клеток печени *in vitro* и противофиброзный эффект *in vivo* наноконплекса селен-сорафениб, раскрыты молекулярные механизмы действия наночастиц селена и комплекса селен-сорафениб через клеточный ответ на стресс эндоплазматического ретикулама.

Результаты, представленные в данной работе, важны как в фундаментальной области исследований, так и в прикладной – поиска замены для высокотоксичных противоопухолевых препаратов.

Актуальность

Заболевания печени представляют серьезную угрозу для здоровья человека. Рак печени (гепатоцеллюлярная карцинома) является третьим по летальности в мире после рака легких и колоректального рака. Разрабатываются различные подходы к лечению и профилактике гепатоцеллюлярной карциномы, при этом наиболее перспективным является терапия на ранних стадиях. Фиброз печени является важным маркером патологических процессов, происходящих в данном органе: разрастание соединительной ткани может свидетельствовать о наличии у пациента хронических заболеваний (алкогольной болезни печени, гепатита), и в дальнейшем приводить к циррозу и раку печени. В настоящее время существует ряд препаратов для лечения заболеваний печени, например, сорафениб – противоопухолевый препарат, действующий как мультикиназный ингибитор. Однако, сорафениб обладает высокой токсичностью в отношении здоровых тканей и органов и вызывает формирование резистентности раковых клеток к нему. Для нивелирования этих побочных эффектов в последние десятилетия большое внимание уделяется созданию наночастиц и наноконплексов, в том числе, наночастиц селена. По сравнению с неорганическими и органическими селенсодержащими соединениями, наночастицы селена и наноконплексы на его основе обладают рядом существенных преимуществ: более высокой биодоступностью, селективностью и эффективностью, низкой цитотоксичностью по отношению к здоровым тканям и клеткам, окружающим очаг заболевания. Наночастицы селена и наноконплексы на их основе обладают как противораковой, так и протекторной активностью в отношении печени, что в перспективе может позволить разработать препараты двойного действия.

Научная новизна

В работе впервые показаны биологические эффекты наноконплекса селен-сорафениб: цитотоксический в отношении раковых клеток печени *in vitro* и противофиброзный в печени *in vivo*. В работе впервые установлены цитотоксические концентрации наночастиц селена и комплекса селен-сорафениб, способные вызывать апоптоз раковых клеток HepG2. Показано снижение уровней маркеров фиброза, апоптоза, стресса эндоплазматического ретикулума и провоспалительных цитокинов под действием наночастиц селена и комплекса селен-сорафениб при тиацетамид-индуцированном фиброзе печени у мышей.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в данном исследовании результаты расширяют теоретические представления о молекулярно-клеточных механизмах действия наночастиц селена, сорафениба и комплекса селен-сорафениб при патологических процессах: фиброзе печени и гепатоцеллюлярной карциноме. Показана активация проапоптотических маркеров и маркеров стресса эндоплазматического ретикулума в раковых клетках *in vitro* под воздействием наночастиц селена и комплекса селен-сорафениб. Также в работе показано увеличение экспрессии маркеров фиброза, апоптоза, стресса эндоплазматического ретикулума и провоспалительных цитокинов под действием тиацетамида, и снижение уровней данных маркеров под действием наночастиц селена и комплекса селен-сорафениб. С практической точки зрения, полученные данные создают предпосылки для разработки противораковых и противофиброзных препаратов на основе наночастиц селена.

Связь темы с планом основных научных работ учреждения

Исследования проводились в рамках госзадания 122041200025-3 «Роль физических и химических факторов в дифференцировке соматических и эмбриональных клеток позвоночных и беспозвоночных животных. Стрессовые белки, ферменты-антиоксиданты, регуляторные белки и пептиды в развитии патологий. Повышение устойчивости клеток и организмов к неблагоприятным воздействиям» и при финансовой поддержке гранта РНФ № 23-25-00030 «Молекулярные механизмы действия наночастиц селена, допированных сорафенибом, на моделях фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы у мышей» 2023 – 2024 гг.

Конкретное личное участие автора в получении результатов

Автор принимал непосредственное участие в планировании и выполнении экспериментов, обработке полученных результатов и подготовке публикаций. Основной объем экспериментальной работы (работы по клеточной и тканевой биологии) выполнен лично соискателем. Отдельные этапы работы (ПЦР в реальном времени, иммуноблоттинг, анализ кальциевой сигнализации) выполнены с участием сотрудников Группы молекулярных и клеточных механизмов канцерогенеза ИБК РАН (Варламовой Е. Г. и Туровского Е. А.). Публикация результатов исследования проводилась совместно с соавторами при непосредственном участии соискателя. Получение и характеристика наночастиц и наноконплекса проводились в Институте общей физики им. А. М. Прохорова РАН (Москва) без участия соискателя.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, содержащихся в диссертации

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием сертифицированного научного оборудования, современных методик при проведении экспериментов и высококачественных расходных материалов. Представленные в диссертации результаты, прошли этап обязательного рецензирования и опубликованы в научных журналах, которые входят в перечень рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК. Научные положения и выводы диссертации обоснованы, достоверны и основываются на экспериментальных данных, полученных автором.

Соответствие содержания диссертации специальности, по которой она рекомендована к защите

Диссертационная работ Гольтяева М. В. соответствует п.13 (Изучение молекулярных, иммунологических, цитохимических и физиологических аспектов жизненного цикла клеток при экспериментальных (в том числе повреждающих) воздействиях. Изучение пролиферации клеток, старения и клеточной гибели) паспорта научной специальности 1.5.22. Клеточная биология.

Апробация работы

Материалы диссертации были представлены на конференциях:

IV Белорусский биохимический конгресс «Современные проблемы биохимии и молекулярной биологии», Гродно, 2024; XIII Всероссийская научная конференция «Современные проблемы естественных наук и фармации», Йошкар-Ола, 2024.

Публикации по теме диссертационной работы

Материалы, изложенные в диссертации, в полной мере отражены в 3 статьях в научных журналах, которые входят в перечень рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

Статьи в рецензируемых журналах

1. E. G. Varlamova, **M. V. Goltjaev**, A. V. Simakin, S. V. Gudkov, E. A. Turovsky // Comparative Analysis of the Cytotoxic Effect of a Complex of Selenium Nanoparticles Doped with Sorafenib, "Naked" Selenium Nanoparticles, and Sorafenib on Human Hepatocyte Carcinoma HepG2 Cells / International Journal of Molecular Sciences. - 2022. - 23. N 12. - C.6641.
2. **M. V. Goltjaev**, E. G. Varlamova // The Role of Selenium Nanoparticles in the Treatment of Liver Pathologies of Various Natures / International Journal of Molecular Sciences. - 2023. - 24. N 13.
3. E. G. Varlamova, **M. V. Goltjaev**, V. V. Rogachev, S. V. Gudkov, E. V. Karaduleva, E. A. Turovsky // Antifibrotic Effect of Selenium-Containing Nanoparticles on a Model of TAA-Induced Liver Fibrosis / Cells. - 2023. - 12. N 23. - C.2723

Диссертация «Молекулярно-клеточные механизмы действия наночастиц селена, сорафениба и их комплекса на клетки гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 in vitro и на фиброз печени in vivo» Гольяева Михаила Викторовича соответствует критериям, установленным в соответствии с п 2.1. Федерального закона от 23 августа 1996 г. № 127 «О науке и государственной научно-технической политике» и требованиям ВАК, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук, отраженным в пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. с изменениями и дополнениями) и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология.

Заключение принято на Научном семинаре Института биофизики клетки Российской академии наук - обособленного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук» (ФИЦ ПНЦБИ РАН).

На заседании присутствовал 31 человек.

Результаты голосования: «ЗА» - 31 чел., «ПРОТИВ» - 0 чел., «ВОЗДЕРЖАЛИСЬ» - 0 чел.

Протокол №39 от 31 марта 2026 г.

Председатель Научного семинара

д. б. н., проф.

Тел.: +7(4967)730312

электронная почта: vpz@mail.ru

Зинченко Валерий Петрович

Секретарь Научного семинара

к. б. н.,

ученый секретарь ИБК РАН

Тел.: +7(4967)739309

электронная почта: shavkunovks@gmail.com

Шавкунов Константин Сергеевич

