

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.003.01

на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» по диссертации Джуссоевой Екатерины Витальевны на тему «Изучение функциональной активности меланоцитов, культивированных *in vitro* в 2D и 3D условиях» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 24 сентября 2020 № 6 о присуждении Джуссоевой Екатерине Витальевне, гражданке РФ, ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация «Изучение функциональной активности меланоцитов, культивированных *in vitro* в 2D и 3D условиях» по специальности 14.03.03 - «патологическая физиология» принята к защите 02 июля 2020 года, протокол № 5 диссертационным советом Д 001.003.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8) (Приказ Рособрнадзора о создании диссертационного совета № 1925-1299 от 09.09.2009 с внесением изменений приказами Минобрнауки России № 851/нк от 24.09.2019г. и № 1203/нк от 12.12.2019г.).

Соискатель Джуссоева Екатерина Витальевна, 1989 года рождения, гражданка РФ. В 2012 году окончила лечебный факультет Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России) по специальности «Лечебное дело». С 2012 по 2014 года проходила обучение в ординатуре Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматологии и косметологии» (ФГБУ «ГНЦДК») Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 2015 года по настоящее время работает врачом в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки "Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи». С 2017 года Екатерина Витальевна занимается научными исследованиями, а с 2018 года по настоящее время является по совместительству младшим научным сотрудником лаборатории клеточной биологии и патологии развития Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Диссертационная работа «Изучение функциональной активности меланоцитов, культивированных *in vitro* в 2D и 3D условиях» выполнена в лаборатории клеточной биологии и патологии развития Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

**Научный руководитель:**

**Колокольцова Тамара Дмитриевна** - доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной биологии и патологии развития Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

**Официальные оппоненты:**

**Ткаченко Сергей Борисович** – доктор медицинских наук, профессор, член - корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики медико-биологического факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Борзенко Сергей Анатольевич** - доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, руководитель Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» (ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзывы официальных оппонентов положительные, в них дана высокая оценка представленной работы, замечаний к работе нет.

**Ведущая организация –**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации - в своем положительном заключении, подписанном Почетным заведующим кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета ФГАОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктором медицинских наук, член-корреспондентом РАН, профессором Порядиным Геннадием Васильевичем, заведующим кафедрой патофизиологии лечебного факультета ФГАОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктором медицинских наук, профессором Салмаси Жеан Мустафаевичем, и

утвержденном проректором по научной работе доктором биологических наук Д.В. Ребриковым, указал, что диссертационная работа представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, содержащую новое решение актуальной задачи современной патофизиологии: изучение характеристик и пигмент продуцирующей активности меланоцитов кожи человека, культивированных в 2D и 3D условиях. Диссертация соответствует пункту 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации №1168 от 01 октября 2018г.), а ее автор, Джусоева Екатерина Витальевна, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 - Патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на научно-методической конференции сотрудников кафедры патофизиологии и клинической физиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 2 от 07.09.2020 г.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что они являются признанными специалистами в данной области экспериментальной биологии и медицины, что подтверждается наличием соответствующих публикаций, размещенных на сайте Института: [www.niiopp.ru](http://www.niiopp.ru).

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, включая 4 статьи, в том числе 3 работы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, 1 статья в рецензируемом журнале, входящем в список Web of Science, и 4 тезисов докладов на международных конференциях; 1 Российский патент на изобретение.

**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Сабурина И.Н., Джусоева Е.В., Горкун А.А., Зурина И.М., Кошелева Н.В., Колокольцова Т.Д., Скуратовская Л.Н., Репин В.С. 3D культура меланоцитов как тест-система и клеточная модель для изучения патологии меланогенеза // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2018. – Т.62. – № 4. – С. 236-229.
2. Джусоева Е.В., Колокольцова Т.Д., Сабурина И.Н. Меланоциты кожи человека: их роль в норме и патологии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2019. – Т. 63. – № 3. – С. 110-117.
3. Джусоева Е.В., Горкун А.А., Зурина И.М., Кошелева Н.В., Колокольцова Т.Д., Сабурина И.Н. Влияние фукоксантина на пролиферативную активность культуры



меланоцитов человека // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2020. – № 2. – С. 139-142.

4. Сабурина И.Н., Горкун А.А., Колокольцова Т.Д., Кошелева Н.В., Зурина И.М., Джуссоева Е.В. «Тест-система и способ ее получения» Патент RU 2 706 071 Бюл. № 32 от 13 ноября 2019. (Приоритет от 24 августа 2018 года.)

**Отзывы на автореферат прислали:**

1. **Базаев Виталий Тадиозович**, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой дерматовенерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владикавказ
2. **Бровкина Алевтина Федоровна**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, профессор кафедры офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
3. **Еникеев Дамир Ахметович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа
4. **Иванов Денис Викторович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры «Общая патология» медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский Государственный университет», г. Тула
5. **Каде Азамат Халидович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар
6. **Масюкова Светлана Андреевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств»

7. **Никифоров Сергей Борисович**, доктор медицинских наук, заведующий научный отделом экспериментальной хирургии с виварием Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

8. **Островский Михаил Аркадьевич**, доктор биологических наук, профессор, академик РАН, заведующий лабораторией физико-химических основ рецепции Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук

9. **Полтавцева Римма Алексеевна**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

**Впервые** получены фундаментальные данные о влиянии условий культивирования клеток *in vitro* на их функциональную активность по изменению продукции транскрипционных факторов, а также по экспрессии специфических генов тирозиназы (TYR) и рецептора к меланокортину 1 (MC1R) в меланоцитах в составе тканевых эквивалентов Меланодерм и в сфероидах.

**Впервые** отработана уникальная воспроизводимая методика культивирования меланоцитов кожи человека в 3D условиях. Показана способность меланоцитов формировать плотные сфероиды в условиях 3D культуры.

**Впервые** выявлено, что усиление пигмент-продуцирующей активности клеток в сфероидах выражено в большей степени, чем в тканевых эквивалентах, что свидетельствует о восстановлении и поддержании их фенотипа и функциональной активности в процессе сфероидогенеза.

**Впервые** получены фундаментальные данные об ингибирующем действии фукоксантина на функциональную активность меланоцитов в составе тканевых эквивалентов Меланодерм и сфероидов не только на уровне синтеза ключевых белков (gp100, MITF и Sox10), но и на уровне активности генов *MC1R* и *TYR* в меланоцитарных клетках в тканевой конструкции Меланодерм и в сфероидах.

**Впервые** на модели сфероидов из меланоцитов показано, что фукоксантин способен подавлять экспрессию фактора регуляции созревания меланосом gp100.



**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что** получены фундаментальные данные, позволяющие лучше идентифицировать и понимать процесс меланогенеза, а также механизмы изменения функциональной активности меланоцитов кожи человека, что важно для понимания патогенеза нарушений пигментации.

**Выявлены** закономерности влияния условий культивирования меланоцитов кожи человека на их функциональную активность, что позволяет рекомендовать методы 2D и 3D культивирования меланоцитов для применения в качестве модели или тест-системы для контроля токсичности и безопасности лекарственных и профилактических препаратов.

**Определены** закономерности изменения ключевых факторов меланогенеза в пигмент-продуцирующих клетках кожи человека, что ляжет в основу разработки новых высокоэффективных препаратов для профилактики и терапии заболеваний и коррекции возрастных изменений, связанных с нарушением пигментации, а дерматологам и косметологам разработать продукты, позволяющие снизить риск развития рака кожи.

Фундаментальные знания о процессе меланогенеза, а также о роли условий 2D и 3D культивирования на функциональную активность меланоцитов могут **быть использованы для разработки** новых уникальных методов клеточной терапии при дефектах пигментной системы, а также при создании ткане-инженерных конструкций кожи для регенеративной медицины.

**Оценка достоверности результатов выявила, что:**

- работа выполнена с применением адекватных и современных методов исследования;
- сравнительный анализ проведен на разных моделях культивированных клеток: монослой, тканевой эквивалент и сфероиды;
- все результаты получены с использованием сертифицированного оборудования и материалов, данные интерпретированы адекватно; выводы диссертации обоснованы, отражают сущность представленных результатов, полностью отвечают задачам и цели диссертационного исследования.

**Личный вклад соискателя**

Джусоева Е.В. лично сформулировала цель и задачи исследования, продумала дизайн эксперимента. Екатерина Витальевна восстанавливала после криоконсервации и культивировала меланоциты в монослое и в Меланодерме, принимала участие в отработке условий 3D культивирования меланоцитов в сфероидах, определяла пролиферативную активность клеток, проводила морфологический анализ культур клеток, выращенных в

разных условиях в контроле и при воздействии фукоксантина. Автор проводила иммуноцитохимическое окрашивание клеток, принимала участие в подготовке образцов для проведения молекулярно-биологических исследований.

Автор участвовала в научной интерпретации результатов, в оформлении научных статей и заявок на патенты по теме диссертационной работы, представляла результаты на научных конференциях. Соавторами работ являлись сотрудники лаборатории клеточной биологии и патологии развития Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»: главный научный сотрудник, д.б.н. Сабурова И.Н., ведущий научный сотрудник, к.б.н. Зурина И.М.; ведущий научный сотрудник, к.б.н. Горкун А.А., ведущий научный сотрудник, к.б.н. Кошелева Н.В., м.н.с. Устинова Е.Е.

Диссертация Джуссовой Е.В. «Изучение функциональной активности меланоцитов, культивированных *in vitro* в 2D и 3D условиях» по специальности 14.03.03 — «Патологическая физиология» соответствует пункту 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г. и №1168 от 01 октября 2018 г.). В диссертации отсутствуют достоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 24 сентября 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Джуссовой Екатерине Витальевне ученую степень кандидата медицинских наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 19 докторов наук по специальности 14.03.03. - патологическая физиология, участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» - 19 «против» - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Заместитель председателя диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН

Морозов Сергей Георгиевич

Исполняющая обязанности ученого секретаря  
диссертационного совета  
доктор биологических наук  
24 сентября 2020 г.

Крупина Наталия Александровна