

Диссертант: Рубина Ксения Андреевна

Тема диссертации: «Т-кадгерин в процессах роста, ремоделирования кровеносных сосудов и опухолевой прогрессии»

Специальность: 03.03.04. – клеточная биология, цитология, гистология

Отрасль науки: биологические науки

ПРОТОКОЛ № 13

Заседания Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций
Д 501.001.52 на базе МГУ имени М.В. Ломоносова от 20 октября 2015 года

Председатель совета - д.б.н., профессор В.А. Голиченков

Учёный секретарь - к.б.н. Е.Н. Калистратова

ПОВЕСТКА ДНЯ: Защита диссертации Рубиной Ксении Андреевны. В состав
счётной комиссии были избраны: д.б.н. Доронин Ю.К. (предс.),
д.б.н. Александрова М.А., д.б.н. Воротеляк Е.А.

ПРИСУТСТВОВАЛИ: Голиченков В.В.

Онищенко Г.Е.

Калистратова Е.Н.

Александрова М.А.

Белоусов Л.В.

Бурлаков А.Б.

Васильев А.В.

Воробьев И.А.

Воротеляк Е.А.

Доронин Ю.К.

Зацепина О.В.

Исаев Н.К.

Ким А.И.

Киреев И.И.

Макарова О.В.

Мелехова О.П.

Озернюк Н.Д.

Семенова М.Л.

Смирнова Е.А.

Ченцов Ю.С.

СЛУШАЛИ: Защиту диссертации Рубиной Ксении Андреевны на тему:
«Т-кадгерин в процессах роста, ремоделирования кровеносных сосудов и
опухолевой прогрессии» на соискание учёной

степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 –
клеточная биология, цитология гистология.

Научный консультант: Ткачук Всеволод Арсеньевич, доктор биологических наук, профессор,
академик РАН

Официальные оппоненты: д.м.н., проф., член-корр. РАН, Буравкова Людмила Борисовна, зав.
лаб. клеточной физиологии ФГБУН Государственный научный центр
Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН
д.б.н., Глушанкова Наталия Александровна, зав. лаб. механизмов
канцерогенеза ФГБНУ "Российский онкологический научный центр им.
Н.Н. Блохина"
д.б.н., Домарацкая Елена Ивановна, зав. лаб. клеточных и молекулярных
механизмов гистогенеза ФГБУН Института биологии развития им. Н.К.
Кольцова РАН

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-
исследовательский институт морфологии человека», Москва

ПОСТАНОВИЛИ: На основании результатов тайного голосования членов совета (за – 20,
против – 0, нед. бюл. – 0) считать, что диссертация соответствует
требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной
степени доктора наук и присудить Рубиной Ксении Андреевне учёную
степень доктора биологических наук.

Открытым голосованием принято заключение диссертационного совета.

Председатель совета, д.б.н., профессор

/В.А. Голиченков/

Учёный секретарь к.б.н.

/Е.Н. Калистратова/



**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 501.001.52 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.В.
ЛОМОНОСОВА» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 20 октября 2015 № 13

О присуждении Рубиной Ксении Андреевны, гражданке РФ, ученой степени
доктора биологических наук.

Диссертация «Т-кадгерин в процессах роста, ремоделирования кровеносных сосудов и опухолевой прогрессии» по специальности 03.03.04. – клеточная биология, цитология, гистология – принята к защите 19 мая 2015г., протокол № 8А диссертационным советом Д 501.001.52 на базе Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (119991, Россия, Москва, Ленинские горы д.1, стр. 12, Биологический факультет МГУ), утвержденного приказом Министерства образования и науки РФ № 391/нк от 29.07.2013 г.

Соискатель Рубина Ксения Андреевна, 1971 года рождения. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Центры организации микротрубочек в интерфазных и митотических меланофорах шпорцевой лягушки *in vivo*» защитила в 1999 году в диссертационном совете Д 053.05.68, созданном на базе Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Рубина К.А. работает старшим научным сотрудником в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова. Диссертация выполнена в научно-исследовательской лаборатории постгеномных технологий в медицине факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Научный консультант: Ткачук Всеволод Арсеньевич, доктор биологических наук, профессор, академик РАН, декан факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Официальные оппоненты:

1. Буравкова Людмила Борисовна, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующая лабораторией клеточной физиологии. ФГБУН Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН.

2. Глушанкова Наталия Александровна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией механизмов канцерогенеза ФГБНУ "Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина".

3. Домарацкая Елена Ивановна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией Клеточных и молекулярных механизмов гистогенеза ФГБУН Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН.

Дали положительный отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, в своем положительном заключении, подписанном Большаковой Галиной Борисовной, доктором биологических наук, заведующей лабораторией роста и развития, указала, что диссертационную работу «...можно квалифицировать как новое крупное научное достижение в области изучения роли навигационных молекул,... Результаты ... имеют большое научное и практическое значение для гистологии, цитологии, клеточной биологии, эмбриологии и прикладных медико-биологических исследований. По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов работа ... соответствует п.9 "Положения» № 842, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени доктора биологических наук».

Соискатель имеет 100 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 47 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях 47, из них 16 статей в российских и зарубежных реферируемых научных журналах, 6 глав в книгах и сборниках, тезисы 24 докладов на научно-практических конференциях и конгрессах, 1 патент на изобретение. Изложенные в диссертации научные результаты получены лично соискателем и вклад автора в представленных публикациях является ведущим. Публикации результатов в высокорейтинговых научных журналах, а также показатели цитируемости (в системах РИНЦ, Web of Science, и Scopus - 356; индекс Хирша – 7) работ Рубиной К.А. подтверждают их высокий научный уровень. Наиболее значительными являются следующие публикации:

1. Рубина, К. А., Смутова, В. А., Семенова, М. Л., Поляков, А. А., Gerety, S., Wilkinson, D., Суркова, Е. И., Семина, Е. В., Сысоева, В. Ю., Ткачук, В. А. Выявление экспрессии Т-кадгерина в эмбриогенезе у мыши // Acta naturae - 2015 - Vol.7 - №2. - P.93-101.

2. Rubina K., Talovskaya E., Cherenkov V., Ivanov D., Stambolsky D., Storozhevykh T., Pinelis V., Shevelev A., Parfyonova E., Resink T., Erne P., Tkachuk V. LDL induces intracellular signalling and cell migration via atypical LDL-binding protein T-cadherin // Molecular and cellular biochemistry - 2005. – Vol. 273. – №1-2. – P. 33-41.

3. Rubina K., Kalinina N., Potekhina A., Efimenko A., Semina E., Poliakov A., Wilkinson D., Parfyonova E., Tkachuk V. T-cadherin suppressed angiogenesis in vivo by inhibiting migration of endothelial cells // Angiogenesis. - 2007. - Vol. 10. - № 3. - P. 183-195.

На диссертацию и автореферат поступило 9 дополнительных отзывов:

- от Животовского Бориса Давидовича, д.б.н., профессора, заведующего лабораторией исследования механизмов апоптоза ФГБОУ МГУ имени М.В. Ломоносова

- от Ширинского Владимира Павловича, д.б.н., профессора, директора НИИ экспериментальной кардиологии, руководителя лаборатории клеточной подвижности ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрав РФ

- от Сергеевой Натальи Сергеевны, д.б.н., профессора, руководителя отделения прогноза Московского научно-исследовательского

онкологического института имени П.А. Герцена

-от Степановой Евгении Владиславовны, д.м.н., руководителя лаборатории биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрав РФ

- от Томилина Алексея Николаевича, д.б.н., заведующего лабораторией молекулярной биологии стволовых клеток ФГБУН Института цитологии РАН

- от Соболева Александра Сергеевича, д.б.н., профессора, заведующего лабораторией молекулярной генетики внутриклеточного транспорта ФГБУН Института биологии гена РАН

- от Павловой Галины Валерьевны, д.б.н., заведующей лабораторией нейрогенетики и генетики развития ФГБУН Института биологии гена РАН

- от Меньшикова Михаила Юрьевича, д.б.н., с.н.с., ведущего научного сотрудника лаборатории ангиогенеза НИИ экспериментальной кардиологии ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрав РФ

- от Васильева Андрея Валентиновича, д.б.н., профессора, директора ФГБУН Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, заведующего лабораторией проблем клеточной пролиферации

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов определяется сходной тематикой исследований, научными публикациями и авторитетом предложенных кандидатур в данной области исследований. Выбор ведущей организации определяется сходным профилем и высоким уровнем проводимых в ней исследований в области клеточной биологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция, согласно которой Т-кадгерин играет важную роль в процессах физиологического и патологического ангиогенеза и ремоделировании сосудов; разработана и успешно применена новая

экспериментальная методика для анализа инвазивного потенциала клеток, позволившая выявить и обосновать фенотипические и функциональные изменения клеток при увеличении экспрессии Т-кадгерина;

предложена оригинальная научная гипотеза о том, что Т-кадгерин является навигационной молекулой, определяющей процессы направленного роста кровеносных сосудов в норме (при физиологическом ангиогенезе) и при патологии (при опухолевом неоангиогенезе);

доказана перспективность изучения навигационных рецепторов для понимания фундаментальных механизмов морфогенетических процессов в эмбриогенезе и во взрослом организме, а также для решения современных задач регенеративной медицины;

введены новые понятия о функционировании навигационных рецепторов не только в процессах направленного роста сосудов и нервов в эмбриогенезе, но и в процессах физиологического и патологического ангиогенеза, а также ремоделирования сосудов во взрослом организме;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, которые вносят существенный вклад в понимание механизмов регуляции направленного роста сосудов в норме и при патологии, а также функционирования и ремоделирования зрелых стабильных сосудов, что важно для понимания фундаментальных механизмов морфогенетических процессов.

применительно к проблематике диссертации эффективно **использован** широкий комплекс классических и современных методов исследования, который включает культивирование клеток, плазмидную и вирусную трансфекцию/трансдукцию клеток, иммуногистохимическое и иммунофлуоресцентное окрашивание клеток и образцов тканей человека и животных, использование методов клеточного фракционирования, электрофореза и иммуноблоттинга, световой, флуоресцентной и лазерной конфокальной микроскопии, методов *in situ* гибридизации и иммунофлуоресцентного окрашивания целых эмбрионов мыши,

экспериментов на иммунодефицитных мышах линии *Nude*, модели ангиогенеза и опухолевого роста *in vivo*, *in vitro*, *ex vivo*;

изложены экспериментальные доказательства участия Т-кадгерина в регуляции роста и функционирования кровеносных сосудов;

раскрыты биохимические и молекулярно-биологические механизмы участия Т-кадгерина как в процессах физиологического ангиогенеза и функционирования зрелых сосудов, так и при опухолевой прогрессии;

изучены причинно-следственные связи между экспрессией Т-кадгерина и процессами ангиогенеза и ремоделирования кровеносных сосудов, раскрыты биохимические и клеточно-биологические механизмы участия Т-кадгерина в этих процессах;

проведена модернизация существующих методов двойного иммунофлуоресцентного окрашивания образцов тканей человека и животных, *in situ* гибридизации и иммунофлуоресцентного окрашивания целых эмбрионов мыши в сочетании с конфокальной микроскопией, что позволило получить четкую картину распределения исследуемых белков и мРНК в тканях; разработан новый метод для изучения инвазивного потенциала клеток в условиях *in vitro*.

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

разработана универсальная методика анализа формирования кровеносных сосудов с использованием моделей *in vivo* и *in vitro*;

определены перспективы практического использования полученных результатов для изучения процессов ангиогенеза, функционирования и ремоделирования зрелых кровеносных сосудов в современной фундаментальной биологии и регенеративной медицине;

созданы система практических методов и подходов для качественного и количественного анализа формирующихся кровеносных сосудов в норме и при патологии, а также модели для оценки инвазивного потенциала клеток в условиях *in vitro*;

представлены предложения и перспективы дальнейшего изучения навигационных рецепторов их роли в процессах морфогенеза в эмбриогенезе и во взрослом организме для решения фундаментальных вопросов современной биологии и регенеративной медицины;

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

воспроизводимость результатов; экспериментальные результаты получены на сертифицированном оборудовании, откалиброванном в соответствии со стандартами, работа выполнена на достаточном по объему материале и на высоком технологическом уровне с применением современных методов исследований в области биохимии, молекулярной и клеточной биологии, гистологии, эмбриологии и цитологии. В целом, полученные результаты являются статистически достоверными и подтверждены автором с использованием нескольких методов;

теория построена на известных экспериментальных данных о том, что сосуды и нервы в эмбриогенезе растут параллельно, а Т-кадгерин в развивающейся нервной системе функционирует как навигационная молекула, регулирующая рост аксонов к своим мишеням, и согласуется с данными литературы;

идея базируется на анализе отечественных и зарубежных экспериментальных работ по исследованию и описанию функционирования навигационных рецепторов в норме и при патологии.

использованы оригинальные данные автора и в обсуждении представлены данные, полученные ранее другими учеными по исследуемой тематике;

установлено качественное соответствие результатов работы данным литературы, представленным ранее по данной тематике, в которых описана корреляция между потерей экспрессии Т-кадгерина и опухолевой прогрессией, а также предположении о том, что Т-кадгерин является специфическим рецептором ЛНП (липопротеидов низкой плотности);

использованы современные методы сбора и обработки исходной информации, спектрофотометры, амплификаторы в режиме реального времени, микроскопы, цифровые камеры и компьютерные программы с лицензионным программным обеспечением;

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии на всех этапах научного процесса, а именно, в планировании и организации исследований, методической разработке, постановке и осуществлении научных экспериментов, получении исходных данных и их интерпретации, личное участие в апробации результатов исследования, формулировке научных положений и выводов, подготовке научных публикаций и патентов по теме выполненной работы.

На заседании 20 октября 2015 года диссертационный совет принял решение присудить Рубиной К.А. ученую степень доктора биологических наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 10 докторов наук по специальности 03.03.04. – клеточная биология, цитология, гистология, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за 20, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель
диссертационного совета
д.б.н., профессор

В.А. Голиченков

Ученый секретарь к.б.н.

Е.Н. Калистратова

Декан биологического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова
д.б.н., профессор, академик РАН



М.П. Кирпичников

Дата оформления Заключения 22 октября 2015 года