ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 68.1.003.01 (Д 462.001.04), СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ – ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ БИОФИЗИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ А.И. БУРНАЗЯНА», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 23 июня 2022 № _8_

О присуждении Усупжановой Дарье Юрьевне, гражданке России, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация: «Оценка влияния малых и средних доз ионизирующего излучения на мезенхимальные стромальные клетки человека» по специальности 1.5.1 – Радиобиология принята к защите 20.04.2022 года (протокол заседания № 5) диссертационным советом 68.1.003.01 (Д 462.001.04), созданным на базе Федерального Государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» (123182, г. Москва, ул. Живописная, 46; приказ №502/нк от 24.05.2017 г.).

Усупжанова Дарья Юрьевна, 01.03.1994 года рождения, в 2015 г. с отличием окончила Московскую государственную академию ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина по специальности «Биология» (профиль «Биохимия»), в 2017 г. с отличием окончила магистратуру института биохимической технологии и нанотехнологий Российского университета дружбы народов по специальности «Нанотехнологии».

Соискатель Усупжанова Д.Ю. с февраля 2016 по август 2016 г работала в должности инженера, с августа 2016 г. по январь 2022 г. работала в должности младшего научного сотрудника, с января 2022 г. и по настоящее время работает в должности научного сотрудника Центра Биомедицинских и Аддитивных технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.

Апробация диссертации состоялась на заседании секции ученого совета отдела №2 Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России (Протокол № 6 от 16.02.2022 г.).

Диссертационная работа выполнена на базе Центра биомедицинских и аддитивных технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России.

Все разделы диссертации являются несекретными.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, доцент, руководитель Центра биомедицинских и аддитивных технологий, заведующая кафедрой регенеративной медицины, гематологии, молекулярной цитогенетики с курсом педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России, Астрелина Татьяна Алексеевна.

Официальные оппоненты:

1. Глушкова Ольга Валентиновна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов рецепции Института биофизики клетки Российской академии наук – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук», г. Пущино;

2. Рыбкина Валентина Львовна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией радиационной биологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Южно-уральский институт биофизики» Федерального медико-биологического агентства России, г. Озерск.

Ведущая организация – Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения

«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, в своем положительном отзыве, утвержденном директором МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доктором медицинских наук, профессором РАН Ивановым Сергеем Анатольевичем, подписанным, доктором биологических наук, заведующей отделением клинической иммунологии Гривцовой Людмилой Юрьевной, указала, что диссертационная работа Усупжановой Дарьи Юрьевны «Оценка влияния малых и средних доз ионизирующего излучения на мезенхимальные стромальные клетки человека», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, доцента Астрелиной Т.А. и содержащей новое решение актуальной научной задачи – оценки радиочувствительности человека на модели биологически доступных МСК слизистой ткани десны, имеющее существенное значение для специальности 1.5.1 Радиобиология. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Усупжановой Дарьи Юрьевны соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013, предъявляемым к кандидатским диссертациям, ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 – Радиобиология.

Соискатель имеет 39 опубликованных работ (РИНЦ), в том числе по теме диссертационной работы имеется 7 публикаций, входящих в систему индексирования Web of Science и Scopus, общий объем публикаций по теме диссертационной работы составил 9,529 печатных листа, авторский вклад составил 9,5% от общего объема публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях – 0,91 печатных листа.

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК:

1. Усупжанова Д.Ю., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Брунчуков В.А., Самойлов А.С. Мезенхимальные стромальные клетки человека:

радиочувствительность и эффекты низких доз радиации // Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2022. – Т.67, №1. – С.103-110; 0,924/0,18 п.л. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-103-110 (Web of Science, Scopus).

2. Усупжанова Д.Ю., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., НикитинаВ.А., Сучкова Ю.Б., Брунчуков В.А., Расторгуева А.А., Брумберг В.А., Бушманов А.Ю., СамойловА.С. Анализ эффектов низких доз радиации на мезенхимальные стволовые клетки человека // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2020. – Т.65, №6. – С.5-10; 0,520/0,05 п.л. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-6-5-10 (Web of Science, Scopus).

3. Nikitina V.A., Astrelina T.A., Kobzeva I.V., Nugis V.Y., Lomonosova E.E., Semina V.V., Brunchukov V.A., Usupzhanova D.Y., Brumberg V.A., Rastorgueva A.A., Karaseva T.V., Samoylov A.S. Cytogenetic characteristics of diploid lines of mesenchymal multipotent stromal cells // Cell and Tissue Biology – 2021. – Vol.15(6). – C. 604-615; 1,386/0,12 п.л. DOI: 10.1134/S1990519X21060146 (Web of Science, Scopus).

4. Никитина В.А., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Нугис В.Ю., Ломоносова Е.Е., Семина В.В., Брунчуков В.А., Усупжанова Д.Ю., Брумберг В.А., Расторгуева А.А., Карасева Т.В., Самойлов А.С. Цитогенетическая характеристика диплоидных линий мезенхимных мультипотентных стромальных клеток // Цитология. – 2021. – Т.63, №3. – С. 207-220; 1,617/0,13 п.л. DOI: 10.31857/S0041377121030081 (Web of Science, Scopus).

5. Nikitina V, Astrelina T, Nugis V, Ostashkin A, Karaseva T, Dobrovolskaya E, Usupzhanova D, Suchkova Y, Lomonosova E, Rodin S, Brunchukov V, Lauk-Dubitskiy S, Brumberg V, Machova A, Kobzeva I, Bushmanov A, Samoilov A. Clonal chromosomal and genomic instability during human multipotent mesenchymal stromal cells long-term culture // PLoS One. – 2018. – Vol. 13(2): e0192445; 1,617/0,10 п.л. DOI: 10.1371/journal.pone.0192445 (Web of Science, Scopus).

6. Pustovalova M, Astrelina T, Grekhova A, Vorobyeva N, Tsvetkova A, Nikitina V, Suchkova Yu, Usupzhanova D, Brunchukov V, Kobzeva I, Karaseva T, Blokhina T, Ozerov I, Samoylov A, Bushmanov A, Leonov S, Zhavoronkov A, Osipov A. Persistent γh2ax foci induced by low dose x-ray radiation in bone marrow

mesenchymal stem cells do not cause accelerated senescence in the progeny of irradiated cells // Aging. – 2017. – Vol. 9(11). – P. 2397-2410; 1,617/0,09 п.л. DOI: 10.18632/aging.101327 (Web of Science, Scopus).

7. Pustovalova M, Grekhova A, Astrelina T, Nikitina V, Dobrovolskaya E, Suchkova Yu, Kobzeva I, Usupzanova D, Vorobyeva N, Samoylov A, Bushmanov A, Ozerov I, Zhavoronkov A, Leonov S, Klokov D, and Osipov A. Accumulation of spontaneous γH2AX foci in long-term cultured mesenchymal stromal cells // Aging. – 2016. – Vol. 8(12). – P.3498-3506; 1,040/0,06 п.л. DOI: 10.18632/aging.101142 (Web of Science, Scopus).

Публикации в других научных изданиях

1. Усупжанова Д.Ю., Астрелина Т.А., Никитина В.А., Сучкова Ю.Б., Кобзева И.В., Брунчуков В.А., Расторгуева А.А., Брумберг В.А., Бушманов А.Ю., Самойлов А.С. Влияние низких доз рентгеновского излучения на жизнедеятельность мезенхимальных стволовых клеток человека // Гены и Клетки. – 2019. – Т. 14. № S. – С. 238; 0,058/0,01 п.л. Статья в журнале – материалы конференции. (Web of Science, Scopus).

2. Усупжанова Д.Ю., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Брунчуков В.В., Расторгуева А.А., Добровольская Е.И., Соколова Н.В., Самойлов А.С. Изменение экспрессии поверхностных антигенов мезенхимальных стромальных клеток человека под влиянием низких доз радиационного излучения // Современные проблемы радиобиологии, радиоэкологии и агроэкологии. Сборник докладов IV Международной научно-практической конференции. Обнинск. – 2021. – С. 93-96; 0,347/0,04 п.л. (Google Scholar).

3. Usupzhanova D. Y., Astrelina T. A., Nikitina V. A. Study of the effect of low-dose ionizing radiation on biological characteristics of human mesenchymal stem cells //Proceedings of school-conference of young scientists with international participation «Il'in readings». – 2018. – Vol. 49(41). – P.119-121; 0,347/0,12 п.л. (Google Scholar).

4. Nikitina V.A., Astrelina T.A., Lomonosova E.E., Nugis V.Y., Suchkova Y, Kobzeva I.V., Brunchukov V.A., Usupzhanova D.Yu., Bushmanov A.Yu., Samoylov A.S. Genetic stability of human multipotent mesenchymal stromal cells during ex vivo

expansion // Proceedings for Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society WCP2018 (The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology). – Japanese Pharmacological Society. – 2018; 0,058/0,01 п.л. (Google Scholar).

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

Ведущей организации – Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск. Принципиальных замечаний к работе нет. Работа изложена доступным языком. Выводы и положения, выносимые на защиту, четко аргументированы собственными данными. Сделанные замечания носят редакционный и уточняющий характер и не влияют на, безусловно, высокую оценку диссертационной работы и полученных в ней результатов.

Официального оппонента – Глушковой Ольги Валентиновны, доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории механизмов рецепции Института биофизики клетки Российской академии наук – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук», г. Пущино. Отмечено, что работа Усупжановой Дарьи Юрьевны свидетельствует о научной зрелости автора. Заданы вопросы уточняющие результаты, полученные в ряде разделов диссертационной работ, а также сделан ряд замечаний редакционного плана. Замечания не носят принципиальный характер и не снижают ценности работы, тем более что основные результаты исследования имеют серьезную фундаментальную и практическую значимость. В целом, работа Усупжановой Дарьи Юрьевны выполнена на высоком профессиональном уровне и представляет собой самостоятельное законченное исследование, в котором содержится решение важное научной задачи, связанной с исследованием молекулярно-клеточных механизмов ранних и отдаленных эффектов малых доз ионизирующей радиации. Диссертация выполнена в соответствии с требованиями п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к

диссертациям на соискание степени кандидата наук, а ее автор, Усупжанова Дарья Юрьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности «Радиобиология» 1.5.1.

Официального оппонента – Рыбкиной Валентины Львовны, доктора медицинских наук, заведующей лабораторией радиационной биологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Южно-уральский институт биофизики» Федерального медико-биологического агентства России, г. Озерск. Замечаний по работе нет. Отмечено, что представленное исследование позволяет взглянуть на проблему эффектов малых доз ИИ комплексно и достаточно приближенно к человеческому организму. Работа имеет как фундаментальное, так и прикладное значение: МСК слизистой ткани десны предложены в качестве модели для оценки индивидуальной радиочувствительности человека, а экспрессия их поверхностных антигенов в качестве критерия для оценки рисков воздействия малых доз ИИ. Все четыре вывода диссертационной работы логично вытекают из полученных результатов и полностью соответствуют поставленным задачам исследования. Анализ диссертационного исследования Усупжановой Дарьи Юрьевны позволяет заключить, что оно является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой получены новые сведения о ранних и отдаленных эффектах облучения малыми и средними дозами радиации на МСК слизистой ткани десны человека. Все вышесказанное позволяет заключить, что диссертационная работа Усупжановой Д.Ю. «Оценка влияния малых и средних оз ионизирующего излучения на мезенхимальные стромальные клетки человека» соответствует требования пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утвержденно постановлением Правительства РФ 24 сентября 2013 г. №842), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 – «Радиобиология».

Получено 5 положительных отзывов на автореферат:

1. Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России -

подписан старшим научным сотрудником лаборатории физиологии кроветворения, кандидатом медицинских наук Петинати Наталией Анатольевной, без замечаний;

2. Федерального государственного бюджетного учреждения науки Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России – подписан заведующим экспериментальным отделом, доктором биологических наук, профессором Пряхиным Евгением Александровичем, без замечаний;

3. Федерального государственного бюджетного учреждения науки Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России – подписан заведующей лабораторией молекулярно-клеточной радиобиологии, кандидатом биологических наук Блиновой Евгенией Андреевной. Вопрос – Автор указывает на наличие доза-эффект при анализе ряда показателей (экспрессия некоторых поверхностных антигенов, концентрации ИЛ-6, ИЛ-8), в связи с этим проводился ли корреляционный и регрессионный анализ и если проводился, то какой вид зависимости установлен? Указанный вопрос не снижает общей ценности диссертации;

4. Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения Высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина» - подписан доцентом кафедры радиобиологии и биофизики имени академика А.Д. Белова, кандидатом биологических наук, доцентом Рогожиной Ларисой Васильевной. Замечаний и дополнений к изложению автореферата не имеется;

5. Федерального государственного автономного образовательного учреждения Высшего образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова» Минздрава России – подписан доцентом кафедры иммунологии медико-биологического факультета, кандидатом медицинских наук Пащенко Ольгой Евгеньевной, без замечаний.

Все отзывы на автореферат положительные, критических замечаний не содержат, в них подчеркивается высокий методический и профессиональный уровень выполнения диссертационного исследования, отмечена актуальность диссертационной работы, теоретическая и практическая значимость, научная новизна. В отзывах указано, что диссертация Усупжановой Дарьи Юрьевны является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной

работой, содержащей новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, и по критериям актуальности, научной новизны, обоснованности и достоверности выводов соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (редакция от 28.08.2017 г., N 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Усупжанова Дарья Юрьевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 – Радиобиология.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широкой известностью своими достижениями в области радиобиологии, направлением исследований по тематике диссертации, значительным количеством публикаций в соответствующей сфере исследования и способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Предложены:

Модель МСК слизистой ткани десны для оценки индивидуальной радиочувствительности у людей, в частности, задействованных в сфере атомной промышленности с целью прогнозирования рисков связанных своздействием ионизирующего излучения;

Критерий экспрессии поверхностных антигенов МСК слизистой ткани десны для оценки рисков, связанных с воздействием ионизирующего излучения в малых и средних дозах на организм человека.

Доказано, что:

Экспрессия поверхностных антигенов МСК слизистой ткани десны человека изменяется под влиянием облучения в дозах 50, 100 и 250 мГр в ранние сроки культивирования после облучения;

Облучение в малых дозах ИИ оказывает стимулирующее действие на пролиферативную активность и секреторный профиль МСК слизистой ткани десны человека в ранние сроки культивирования после облучения, в отдаленные сроки эффекты облучения в малых дозах 50 и 100 мГр сопоставимы с эффектами облучения в средних дозах 250 и 1000 мГр;

Эффекты, оказываемые факторами кондиционированных сред, полученных от МСК слизистой ткани десны человека в ранние сроки культивирования после

облучения малыми дозами 50 и 100 мГр, отличаются от эффектов, оказываемых факторами кондиционированных сред, полученных от МСК после облучения средними дозами 250 и 1000 мГр.

Теоретическая значимость исследования обусловлена получением новых сведений, об эффектах малых и средних доз рентгеновского излучения на мезенхимальные стромальные клетки человека, являющихся регенеративным резервом организма человека. Результаты представленного исследования могут быть использованы при чтении лекционных курсов по программе «Радиобиология» в ВУЗах.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики определяется следующими факторами: Оценка рисков связанных эффектами малых доз ионизирующего излучения является важной задачей здравоохранения. Однако изучение данных эффекторов на организме человека в целом не представляется возможным, в связи с этим изучаемая культура МСК, являющихся регенеративным резервов организма, выступает перспективным объектом для их изучения. Проведенное исследование показало, что МСК слизистой ткани десны человека могут выступить моделью для оценки индивидуальной радиочувствительности у людей, в частности, задействованных в сфере атомной промышленности с целью оценки прогнозируемых рисков связанных с воздействием ионизирующего излучения. Также благодаря доступности, стандартизации и точности метода проточной цитофлуориметрии, поверхностные антигены МСК, проявляющие дозозависимые изменения экспрессии, могут выступить в качестве перспективного критерия оценки рисков, связанных с воздействием облучения в малых и средних дозах ИИ на организм человека.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Достоверность результатов исследования подтверждается объемом фактического материала, для исследования которого использовалось высокоточное сертифицированное оборудование, проходящее регулярные контроли качества и калибровку, а также качеством проведения лабораторных исследований и использованием методов статистической обработки данных, обоснованных условиями проводимого эксперимента.

Личный вклад соискателя состоит в том, что он провел комплексный анализ опубликованных по тематике исследования литературных данных; разработал схему эксперимента; осуществил выделение культуры МСК из образца

слизистой ткани десны человека, ее дальнейшее культивирование и характеристику согласно минимальным критериям; провел облучение клеток на рентгеновской установке и далее оценку всех исследуемых параметров их функциональной активности – экспрессию поверхностных антигенов методом проточной цитофлуориметрии, концентрацию растворимых факторов в кондиционированной среде методом иммуноферментного анализа и пролиферативную активность на приборе xCelligence и также методом проточной цитофлуориметрии; статистически обработал и проанализировал полученные результаты.

Соискателем подготовлены публикации в международные профильные журналы, полученные результаты представлены на многочисленных профильных международных и российских конференциях.

В ходе защиты диссертации не были высказаны критические замечания.

На заседании 23 июня 2022 г. диссертационный совет принял решение за разработку научной задачи, в области радиобиологии, а именно – изучения эффектов, оказываемых малыми и средними дозами ионизирующего излучения на мезенхимальные стромальные клетки, имеющей важное значение для оценки рисков воздействия облучения на организм человека – присудить Усупжановой Дарье Юрьевне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 10 докторов наук по специальности 1.5.1 – Радиобиология (биологические науки), участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали за 15, против нет, недействительных бюллетеней 1.

Председатель заседания:
Заместитель председателя
диссертационного совета
68.1.003.01 (Д 462.001.04)
доктор медицинских наук, профессор Бушманов Андрей Юрьевич

Ученый секретарь
диссертационного совета
68.1.003.01 (Д 462.001.04)
доктор медицинских наук Шандала Наталия Константиновна

23.06.2022 г.