

СТЕНОГРАММА

заседания Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 24.1.063.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук
(протокол № 17)

г. Екатеринбург

9 октября 2024 г.

Председатель – Черешнев В.А., председатель Совета 24.1.063.01, академик РАН, д.м.н., проф.

Секретарь – Журавлёва Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н.

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

РОЛЬ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНЫХ БЕЛКОВ В РЕГУЛЯЦИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МИЕЛОИДНЫХ СУПРЕССОРНЫХ КЛЕТОК

представленной Шардиной К.Ю. на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология

Научный руководитель:

- *Заморина С.А.*, д.б.н., доцент

Официальные оппоненты:

- *Пашнина И.А.*, д.б.н. (Екатеринбург)

- *Колесникова Н.В.*, д.б.н., профессор
(г. Краснодар)

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург)

Екатеринбург – 2024

Черешнев В.А., председатель Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 24.1.063.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН (далее - дис. совета), академик, д.м.н., профессор. Открывает заседание дис. совета. Напоминает о том, что заседание проводится в очном и удаленном интерактивном режиме в соответствии с «Положением о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» (с изменениями и дополнениями от 24 февраля, 07 июня 2021 г., 24 октября, 14 декабря 2022 г., 21 июня, 14 декабря 2023 г.), его ходатайством и приказом директора ИИФ УрО РАН, д.ф.-м.н., проф. О.Э. Соловьёвой.

Предоставляет слово ученому секретарю Журавлёвой Ю.А. для оглашения пофамильно списка членов дис. совета, участвующих в заседании.

Журавлёва Ю.А., к.б.н., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01. Оглашает поименно список присутствующих на заседании членов дис. совета.

А именно:

№	ФИО	Ученая степень, ученое звание, шифр специальности в совете	Формат присутствия на собрании	
			очно	онлайн
1	Черешнев Валерий Александрович	председатель Совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор, 3.2.7, медицинские науки	очно	
2	Журавлёва Юлия Александровна	ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н., 3.2.7, биологические науки	очно	
3	Бердюгина Ольга Викторовна	д.б.н., 3.2.7, биологические науки	очно	
4	Бершицкий Сергей Юрьевич	д.б.н., с.н.с., 3.3.3, биологические науки	очно	
5	Гусев Евгений Юрьевич	д.м.н., профессор, 3.2.7, медицинские науки	очно	
6	Давыдова Евгения Валерьевна	д.м.н., доцент, 3.3.3, биологические науки		онлайн
7	Данилова Ирина Георгиевна	д.б.н., доцент, 3.2.7, биологические науки	очно	
8	Забокрицкий Николай Александрович	д.м.н., доцент, 3.2.7, биологические науки	очно	
9	Зурочка Александр Владимирович	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 3.2.7, медицинские науки	очно	

10	Зурочка Владимир Александрович	д.м.н., 3.2.7, медицинские науки	очно	
11	Ковальчук Людмила Ахметовна	д.б.н., доцент, 3.3.3, биологические науки	очно	
12	Лагерева Юлия Геннадьевна	д.б.н., 3.2.7, биологические науки	очно	
13	Никитина Лариса Валерьевна	д.б.н., 3.3.3, биологические науки	очно	
14	Сарапульцев Алексей Петрович	д.б.н., 3.3.3, биологические науки	очно	
15	Саркисян Нарине Гришаевна	д.м.н., 3.2.7, медицинские науки	очно	
16	Соловьёва Ольга Эдуардовна	д.ф.-м.н., профессор, 3.3.3, биологические науки		онлайн
		Итого	14	2

Таким образом, на заседании сегодня присутствует 16 человек. Очно – 14 членов диссертационного совета, в режиме онлайн – 2 человека: д.ф.-м.н., профессор Соловьёва Ольга Эдуардовна, д.м.н., доцент Давыдова Евгения Валерьевна.

По специальности защищаемой диссертации 3.2.7. Иммунология, биологические науки – 5 человек. Остальные 11 членов совета представляют специальность 3.3.3. Патологическая физиология, биологические науки и 3.2.7. Иммунология, медицинские науки.

По уважительной причине отсутствуют 7 человек: Бейкин Я.Б., д.м.н., проф., засл. врач России, Проценко Ю.Л., д.б.н., с.н.с., Сарапульцев П.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ, Семенов А.В., д.б.н., Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ, Чистякова Г.Н., д.м.н., профессор, ЗДН РФ, Юшков Б.Г., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Предоставляет слово ученому секретарю Журавлёвой Юлии Александровне для оглашения информации технического характера.

Журавлёва Ю.А., к.б.н., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01. Напоминает членам дис. совета, участвующим в режиме онлайн, о том, что у них на протяжении всего заседания должны быть включены камеры и микрофоны.

Оглашает требования к заполнению явочного листа, озвучиванию вопросов, участию в дискуссии и тайном электронном голосовании (*голосование в режиме онлайн*). Информировует о том, что в случае возникновения технических неполадок, например, если прервется связь с участвующими дистанционно, председатель заседания дис. совета объявит 15-минутный перерыв. (Если неполадки не будут

устранены: например, связь не наладится с кем-нибудь из членов диссертационного совета, то последний исключается из кворума и не допускается к голосованию, если он не успел к этому времени высказать свою позицию (ЗА или ПРОТИВ). В случае недостаточности кворума, заседание переносится на следующий день.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Уточняет, есть ли вопросы к Юлии Александровне. (Вопросов нет). Объявляет публичную защиту диссертации. Зачитывает повестку заседания:

Защита диссертационной работы *Шардиной Ксении Юрьевны*, инженера лаборатории клеточной иммунологии и нанобиотехнологии Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиала ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН. Тема диссертации: «РОЛЬ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНЫХ БЕЛКОВ В РЕГУЛЯЦИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МИЕЛОИДНЫХ СУПРЕССОРНЫХ КЛЕТОК» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Научный руководитель - *Заморина Светлана Анатольевна*, доктор биологических наук, доцент, в.н.с. лаборатории клеточной иммунологии и нанобиотехнологии Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиала ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» УрО РАН (г. Пермь);

Официальные оппоненты:

- *Пашнина Ирина Александровна*, доктор биологических наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница» (Екатеринбург);

- *Колесникова Наталья Владиславовна*, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Краснодар).

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург).

Информирует о том, что 1-й официальный оппонент, д.б.н. Пашнина Ирина Александровна участвует очно, 2-й официальный оппонент, д.б.н., проф., Колесникова Наталья Владиславовна участвует дистанционно.

Для оглашения документов диссертанта, представленных для защиты в дис. совет, слово предоставляет ученому секретарю, к.б.н. Журавлёвой Юлии Александровне.

Журавлёва Ю.А., к.б.н., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01. Информировывает о том, что в дис. совет были представлены соискателем следующие документы:

- заявление Шардиной К.Ю. от «21» июня 2024 г. в диссертационный совет о приеме диссертации к публичной защите;
- личный листок по учету кадров, заверенный гл. специалистом по кадрам ИЭГМ УрО РАН;
- копия диплома магистра от 8.07.2019 г., по направлению подготовки «Биология», выдан Пермским Государственным Национальным Исследовательским университетом;
- копия диплома об окончании очной аспирантуры по направлению подготовки «Фундаментальная медицина», выданного ФГБУН Пермским Федеральным исследовательским центром УрО РАН 30 сентября 2022 года;
- информация о размещении кандидатской диссертации на сайте ИИФ УрО РАН – 24 июня 2024 г.;
- информация о размещении автореферата кандидатской диссертации на сайте ИИФ УрО РАН – 10 июля 2024 г.;
- объявление о защите и размещении автореферата кандидатской диссертации на сайте ВАК – 10 июля 2024 г.;
- информационная справка о Шардиной Ксении Юрьевне (сведения о научном руководителе, выпускающей организации, членах экспертной комиссии дис. совета, ведущей организации, официальных оппонентах);
- диссертация и автореферат на правах рукописи. Проверка оригинальности/уникальности по системе «Антиплагиат» показала: оригинальность 80,5 %;
- справка о сдаче в библиотеку УрО РАН 1 экз. диссертации и 2 экз. автореферата (8 августа 2024 года);
- реестр рассылки авторефератов диссертации в 32 организации, из них 8 обязательных адресов и 24 дополнительных, по специальности «Иммунология» (4 сентября 2024 года);
- 2 акта внедрения результатов диссертационного исследования;
- список научных трудов по теме диссертации - 15 печатных работ, из них 6 в изданиях, рекомендованных ВАК, и/или индексируемых в международных электронных базах данных WoS (Q1-Q4) и Scopus;

- приказ № 32 от 10.09.24 г. директора ИИФ УрО РАН Соловьёвой О.Э. и ходатайство председателя диссертационного совета Черешнева В.А. о проведении заседания по защите диссертации Шардиной К.Ю. в очном и удаленном интерактивном режимах;

- согласие Шардиной К.Ю. на проведение заседания дис. совета по защите ее диссертационной работы в очном и дистанционном режимах;

- заявления д.ф.-м.н., проф. Соловьёвой Ольги Эдуардовны, д.м.н., доцента Давыдовой Евгении Валерьевны – членов дис. совета, д.б.н., проф. Колесниковой Н.В. – официального оппонента об участии в заседании в режиме онлайн.

Документы соответствуют требованиям п.29 «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук», утв. приказом Минобрнауки России от 10 ноября 2017 г. № 1093.

Зачитывает *характеристику*:

Шардина Ксения Юрьевна, 12.10.1994 года рождения, в 2019 году получила диплом Пермского государственного национального исследовательского университета с квалификацией «Магистр биологии». В 2019 году Ксения Юрьевна поступила в очную аспирантуру ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» УрО РАН (ПФИЦ УрО РАН) и, успешно ее окончив в 2022 году, получила квалификацию «Исследователь. Преподаватель-исследователь». Принята в Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН (далее – ИЭГМ УрО РАН) на должность инженера лаборатории экологической иммунологии 7.05.2019 г., в 2021 г. переведена на должность младшего научного сотрудника в лабораторию молекулярной иммунологии; в 2022 г. – на должность инженера лаборатории клеточной иммунологии и нанобиотехнологии.

На базе лаборатории клеточной иммунологии и нанобиотехнологии ИЭГМ УрО РАН Ксенией Юрьевной был собран экспериментальный материал для изучения и оценки иммуномодулирующих эффектов фетоплацентарных белков, освоены современные методы иммунологического анализа, используемые в работе лаборатории, а также методы математической обработки данных. Шардина Ксения Юрьевна успешно осуществила научный поиск, самостоятельно разработала план диссертационного исследования и подготовила его к защите.

Ксения Юрьевна принимает участие в конференциях различного уровня, выступая с докладами об основных положениях и итогах диссертационного исследования, участвует в конкурсах на получение грантов, публикует статьи по результатам исследований в Российских и зарубежных журналах.

Шардина К.Ю. имеет 63 научных публикаций, из них 15 – по теме диссертации.

За время трудовой деятельности в ИЭГМ УрО РАН зарекомендовала себя как квалифицированный специалист и вдумчивый исследователь. Трудлюбива, ответственна и нацелена на высокий результат, пользуется уважением в коллективе. Диссертация Шардиной Ксении Юрьевны может быть представлена к защите, а соискатель достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

Характеристика подписана директором ИЭГМ УрО РАН, д.м.н., проф. Гейном Сергеем Владимировичем.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Благодарит Юлию Александровну. Уточняет у членов дис. совета, есть ли вопросы к ученому секретарю по представленным документам. Вопросов нет. Предоставляет Шардиной Ксении Юрьевне слово для доклада основных положений диссертации. Отведённое время – 20 минут.

Шардина К.Ю., соискатель. Докладывает основные положения диссертационной работы (*доклад на DVD-R*).

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Уточняет, есть ли желающие задать вопросы. Пожалуйста, Евгений Юрьевич.

Гусев Е.Ю., д.м.н., профессор. Ксения Юрьевна, в таблице 1 представлен контроль белков. Это, соответственно, концентрация супрессоров, полиморфно-ядерных и моноцитальных клеток. После активации в общей сложности это 2 % клеток. Из текста автореферата и доклада мы знаем, что общее количество MDSC составляет 53 %. У меня вопрос: что представляют собой эти 51 % клеток?

Шардина К.Ю., соискатель. Уважаемый Евгений Юрьевич! Это процент среди всех клеток в культуре, остальные клетки, скорее всего, HLA-DR-позитивные.

Гусев Е.Ю., д.м.н., профессор. Вы говорите, что у Вас 53 % - это именно общий фенотип супрессора, Вы определили его как супрессорный. Вы знаете, что существует третий тип супрессоров?

Шардина К.Ю., соискатель. Вопрос о том, существует ли вообще ранняя субпопуляция MDSC, к сожалению, пока не решен, он в процессе обсуждения в научном сообществе. Дело в том, что гейтирование осуществлялось так, что происходило деление на субпопуляции – PMN- и M-MDSC. Действительно, их было не так много, и, в основном, фенотип составляли CD33+ CD11b+-клетки, что в нашей схеме мы считали за общую популяцию MDSC. Дело в том, что *in vitro* достаточно сложно создать идеальные условия для того, чтобы получить полиморфноядерные

клетки. Поскольку мы работали с моноклеарными клетками периферической крови, нейтрофилов в процессе выделения в культуре нет.

Гусев Е.Ю., д.м.н., профессор. Следующий вопрос. Контроль индукции – это до активации, а контроль белка – это после активации. Почему нет достоверной разницы между этими контролями?

Шардина К.Ю., соискатель. Достоверной разницы нет только в таблицах касательно субпопуляций, общая популяция MDSC достоверно была повышена. Оценка субпопуляций, если можно так сказать, была повторной задачей, для того, чтобы дифференцировать клетки в конкретный фенотип.

Гусев Е.Ю., д.м.н., профессор. Следующий вопрос. У Вас в контроле 2,6 % клеток. Почему в таблице 2 в родственной модели, тоже до активации, контроль менее 1 %?

Шардина К.Ю., соискатель. Поскольку мы выделяли клетки с разными маркерами, изначально в планшет засеивались клетки разные по популяционному составу, потому что, например, CD33 маркер — это маркер миелоидных предшественников, который в очень маленьком количестве содержится в периферической крови на иммунных клетках. Изначальная картина даже на проточной цитометрии была абсолютно разная, потому что CD33 было очень мало, с ними сложнее было работать. CD11b — это широко экспрессируемая молекула, интегрин, который присутствует практически на всех миелоидных клетках, поэтому изначально их было сепарировано больше и, соответственно, популяций, было тоже больше в культуре. Именно поэтому в наших экспериментах разные исходные процентные соотношения в культурах. Если бы эти эксперименты проводились на цельной крови, это были бы абсолютно другие вводные, поскольку исследование *in vitro* с направленной индукцией с помощью цитокинов и активационных молекул отличается.

Гусев Е.Ю., д.м.н., профессор. Еще один очень важный вопрос. Вот смотрите, есть стандартная модель, это выделение на фиколле, клетки уже можно индуцировать. Вы сделали дополнительное разделение с использованием магнитной сепарации, это соответственно адгезия, отмывание, то есть Вы, по сути говоря, активируете клетки. Вы оказали мощное воздействие на культуру, которое может повлиять на конечный результат, соответственно возникает вопрос о контроле эксперимента.

Шардина К.Ю., соискатель. Конечно, первая мысль была просто выделить моноклеарные клетки периферической крови и уже дифференцировать их. Однако популяций в МПК огромное количество, и оценить эффекты на популяцию MDSC было технически очень трудно. Поэтому приняли решение идти по пути выделения

конкретных маркеров и уже дифференцировать именно эти клетки, как делают множество исследователей MDSC.

Гусев Е.Ю., д.м.н., профессор. Как Вы обосновали, что цитокины продуцировали именно миелоидные супрессорные клетки?

Шардина К.Ю., соискатель. Да, действительно, в данном случае цитокиновый профиль в культуре оценивался не исключительно на миелоидных супрессорных клетках. И в диссертации указано, что это интегральный дополнительный показатель именно функционирования белков беременности. Для того, чтобы понять, в какую сторону двигаться дальше, посмотреть уже предыдущую продукцию цитокинов, нам нужно было понять, какое направленное действие могут они оказывать на другие клетки. Неважно, MDSC это или другие популяции, которые в организме, конечно, тоже присутствуют. В наших экспериментальных моделях нам было необходимо оценить вектор действия фетоплацентарных белков.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Ольга Викторовна, пожалуйста!

Бердюгина О.В., д.б.н. Уважаемая Ксения Юрьевна, поясните, пожалуйста, у Вас 20 человек в эксперименте, в одной группе 6, в другой 7, а остальные, это кто такие?

Шардина К.Ю., соискатель. Это в целом все доноры, которые принимали участие. По техническим причинам некоторые доноры не были включены, но, тем не менее, информация о них есть, и данные о них обрабатывались. Также в общее количество включены пилотные эксперименты. Насколько я понимаю, в описании экспериментов можно указывать общее количество участников, что мы и сделали.

Бердюгина О.В., д.б.н. Как минимум в трех местах диссертационного исследования указано, что, используемая концентрация или разведение, были предварительно установлены в предшествующих исследованиях. При этом отсутствуют ссылки на работы, где это было бы указано. В тексте есть только фраза «...данные не представлены...». Скажите, пожалуйста, почему?

Шардина К.Ю., соискатель. В диссертации есть ссылка на таблицу, полученную в результате этих экспериментов, она представлена в Приложении.

Бердюгина О.В., д.б.н. Хорошо, следующий вопрос у меня по этической стороне исследования. Насколько я понимаю, Вы работаете в учреждении, которое не имеет клинической базы? Было ли у Вас заключение этического совета, кем оно подписано? Было ли получено добровольное информационное согласие у доноров?

Шардина К.Ю., соискатель. В документах, представленных к защите есть разрешение о проведении экспериментов, подписанное директором ИЭГМ УрО

РАН Гейном С.В. и утвержденное этическим комитетом ИЭГМ УрО РАН. Согласия были получены.

Бердюгина О.В., д.б.н. У Вас в диссертации частота выделения CD33+-клеток – 89 % магнитной сепарацией. А клетки, с которыми Вы работаете, до нуля менее 1 %. Получается, что у Вас от 100 процентов 11 процентов это погрешность, а процент клеток меньше 1, то есть у Вас погрешность 11?

Шардина К.Ю., соискатель. Допустимо, как раз при магнитной сепарации, вообще разное количество, исходя из того, кто производитель, по какому методу выделяли, и там есть техническое описание. И, в целом, чистое выделение — это большая удача. 89–90 % в данном случае абсолютно является нормой.

Бердюгина О.В., д.б.н. Следующий вопрос. Как Вы отделяли в своих результатах данные, касающиеся популяции эозинофилов и базофилов?

Шардина К.Ю., соискатель. Мы не отделяли эти данные, поскольку их в периферической крови крайне мало, поэтому, скорее всего, их не было в культуре.

Бердюгина О.В., д.б.н. Скажите, пожалуйста, в Вашем протоколе генерации указано, что Вы обнаружили 43 % клеток среди клеток культуры. Однако у Вас не было ни положительного, ни отрицательного контроля. Как Вы можете соотнести этот процент с нормальной? Существуют ли какие-либо эталонные данные, которые можно сравнить с Вашими результатами? Возможно, в норме должно быть 43 %?

Шардина К.Ю., соискатель. Когда мы говорим о норме, имеем в виду нормальные показатели цельной крови. В случае культуры клеток никакой установленной нормы не существует. У нас было два контроля, первый – где клетки выделяли по CD 11b- или CD33- маркерам и второй – контроль белков, и эти контроли также сравнивались с ними. Нам важно было понять сам процесс дифференцировки клеток.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Пожалуйста, еще вопросы есть? Нет вопросов? Объявляет технический перерыв.

Технический перерыв

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Продолжает заседание диссертационного совета. Предоставляет слово научному руководителю диссертанта, д.б.н., доценту Замориной Светлане Анатольевне. Пожалуйста, Светлана Анатольевна, Вам слово.

Заморина С.А., д.б.н., доцент, научный руководитель. Глубокоуважаемый Валерий Александрович, глубокоуважаемые члены диссертационного совета, спасибо за то, что согласились принять эту работу! Мы выбрали довольно сложную

тему, и, как вы уже заметили, в первые полтора года нам практически ничего не удавалось. Мы проводили эксперименты на моноклеарах в цельной крови с использованием маркеров CD11 и CD33. В первый год не было опубликовано никаких результатов; мы просто пытались вырастить MDSC в культуре. Все эксперименты проводила лично Ксения Юрьевна.

Что касается Ксении Юрьевны, по мере ее работы с клетками мы вовлекали ее во все наши проекты, что привело к значительному количеству публикаций, включая статьи в журналах Q1. Она проводила исследования по наночастицам оксида графена, которые включали эксперименты на животных. У Ксении Юрьевны была именная стипендия Пермского края, а также руководство проектом «Умник». В общей сложности у нее более 60 публикаций и два патента, что подтверждает ее квалификацию как специалиста, способного формулировать цели и задачи.

На данный момент Ксения получила предложение о работе аналитиком в крупной международной компании. Ее навыки анализа данных с использованием проточного цитометра, мультиплексного анализа и статистического анализа подтверждают, что она является весомым специалистом и заслуживает присуждения степени кандидата наук.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Спасибо, Светлана Анатольевна! Предоставляет слово ученому секретарю, Юлии Александровне, для оглашения поступивших отзывов выпускающей и ведущей организаций, а также отзывов на автореферат.

Журавлёва Ю.А., к.б.н., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01. Информировать о том, что *выпускающей организацией* является *Пермский Федеральный исследовательский центр*, в заключении отражена оценка выполненной соискателем работы, личное участие соискателя в получении результатов, степень достоверности результатов проведенных исследований, актуальность проблемы, новизна, теоретическая и практическая значимость работы, ценность научных работ. По объёму, новизне полученных автором данных, теоретических положений диссертационная работа полностью соответствует заявленной специальности 3.2.7. Иммунология, биологические науки. Показаны наиболее значимые публикации, отражена конкурсная поддержка исследования, рекомендации к защите диссертации соискателя. Оглашает *заключение*: Шардина К.Ю. – сформировавшийся исследователь, её работа является самостоятельно выполненным квалификационным исследованием, важным для специальности 3.2.7. Иммунология, биологические науки. На основании результатов

своей научной деятельности и благодаря профессиональным качествам она заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук

Кандидатская диссертация Ксении Юрьевны на тему «Роль фетоплацентарных белков в регуляции дифференцировки и функциональной активности миелоидных супрессорных клеток» представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, имеющую значимость для иммунологии, особенно в области иммунологии репродукции. В ней решена задача оценки роли фетоплацентарных белков в формировании иммунной толерантности через вовлечение миелоидных супрессорных клеток. Работа соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук (*заключение прил.*).

Заключение было принято на заседании проблемной комиссии Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук-филиала ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН. На заседании присутствовало 12 членов комиссии, которые проголосовали единогласно за положительное решение (протокол №2 от 31 мая 2024г.). Заключение подписано председателем проблемной комиссии, директором Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, доктором медицинских наук, профессором Сергеем Владимировичем Гейном и утверждено директором Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН, членом-корреспондентом РАН, доктором физико-математических наук Олегом Анатольевичем Плеховым 20 июня 2024 года.

Отзыв *ведущей организации* представлен Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Институт экспериментальной медицины» (ИЭМ). В отзыве отмечается связь с планом работы института, дана детальная характеристика работы. Выводы соответствуют поставленным задачам. Представленные практические рекомендации достаточны, логично выстроены и аргументированы. Автореферат отражает содержание диссертации. Оформление диссертации автореферата соответствует необходимым требованиям.

Кроме того, подчеркнута значимость результатов для практической деятельности, научная и практическая значимость результатов. Публикации отражают суть работы.

В отзыве принципиальных замечаний не сделано, но есть два *вопроса*, не влияющих на высокую оценку диссертационной работы:

Первый вопрос. Чем обосновано определение довольно большого количества цитокинов (37) в супернатантах культур CD33+- и CD11b+-клеток, индуцированных в фенотип MDSC?

Шардина К.Ю., соискатель. Определение большого количества цитокинов, было выбрано для того, чтобы установить возможное направленное действие самих фетоплацентарных белков на культуру в целом.

Журавлёва Ю.А., к.б.н., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01. *Вопрос второй.* Можно ли судить о функциональной активности только по уровням ИДО и Арг-1?

Шардина К.Ю., соискатель. Нет, это лишь одни из наиболее часто встречающихся в литературе описанных механизмов супрессии. Тем не менее, если уровень ферментов изменяется внутри клетки, это свидетельствует о их необходимости, поэтому в работе мы рассматривали это как функциональный показатель.

Журавлёва Ю.А., к.б.н., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01. Зачитывает заключение: диссертационная работа Шардиной Ксении Юрьевны на тему «Роль фетоплацентарных белков в регуляции дифференцировки и функциональной активности миелоидных супрессорных клеток», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является завершённой и самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, которая содержит решение существенной научной задачи, важной для специальности 3.2.7. Иммунология, заключающейся в анализе влияния фетоплацентарных белков альфа-фетопротеина, гликоделина и хорионического гонадотропина на регуляцию дифференцировки и функциональной активности миелоидных супрессорных клеток.

По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертации полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изм. и доп., посл. редакции от 25.01.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология (*отзыв прил.*).

Отзыв обсужден на заседании отдела иммунологии Института экспериментальной медицины 29 августа 2024 года (протокол № 206), подписан заведующей лабораторией общей иммунологии отдела иммунологии Института экспериментальной медицины, доктором медицинских наук, профессором Натальей

Борисовной Серебряной и утвержден и.о. директора Института экспериментальной медицины, доктором медицинских наук, профессором Сергеем Борисовичем Шевченко 2 сентября 2024г.

На автореферат поступило 3 положительных отзыва, вопросов и замечаний в них не содержится.

Первый отзыв поступил от д.б.н., доцента *Абакумовой Татьяны Владимировны*, профессора кафедры физиологии и патофизиологии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». По её мнению, в диссертационной работе решена важная для специальности «иммунология» задача, связанная с расшифровкой действий фетоплацентарных белков на миелоидные супрессорные клетки.

Второй отзыв представлен д.б.н., профессором РАН *Виткиной Татьяной Исааковной*, заведующей лабораторией медицинской экологии и рекреационных ресурсов, ведущего научного сотрудника лаборатории биомедицинских исследований Владивостокского филиала ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения (г. Владивосток). По ее мнению, в диссертации установлено, что альфа-фетопротеин, гликоделин и хорионический гонадотропин человека регулируют уровень моноцитарных и полиморфноядерных MDSC, а также продукцию этими клетками широкого спектра цитокинов и ферментов ИДО и Арг 1. По результатам проделанной работы разработано две схемы для дифференцировки клеток в фенотип популяции MDSC. Она считает, что представленное исследование проведено на высоком научно-методическом уровне и также не высказала замечаний и вопросов.

И третий отзыв – от доктора медицинских наук, доцента Л.С. Литвиновой, директора Центра иммунологии и клеточных биотехнологий, профессора кафедры фундаментальной медицины ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта» (Калининград). Она высоко оценивает методический уровень работы, где применялись самые современные иммунологические методы: иммуномагнитная сепарация, проточная цитометрия, внутриклеточное окрашивание клеток, мультиплексный анализ цитокинов в супернантах культур клеток. Считает, что Шардина Ксения Юрьевна достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

По мнению всех рецензентов, судя по автореферату, работа Шардиной К.Ю., актуальна, имеет несомненную научно-практическую значимость для специальности 3.2.7. Иммунология, биологические науки, т.к. в ней решена задача, связанная с расшифровкой действия фетоплацентарных белков на миелоидные супрессорные клетки. По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изм. и доп.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Благодарит Журавлёву Ю.А. Предлагает заслушать отзывы официальных оппонентов. На заседании очно присутствует д.б.н. Пашнина Ирина Александровна. Второй оппонент – д.б.н., профессор Колесникова Наталья Владиславовна – участвует в заседании дистанционно. Поэтому Ирина Александровна, Вам слово!

Пашнина И.А., д.б.н., 1-й официальный оппонент. Благодарит за приглашение участвовать официальным оппонентом и принимать участие в работе диссертационного совета. Оглашает положительный отзыв (*прил.*).

В целом, принципиальных замечаний нет, есть только несколько уточняющих вопросов:

Первый вопрос: Ксения Юрьевна, в условиях длительного инкубирования CD33- и CD11b - клеток с несением цитокинов Вы получаете миелоидные с известным фенотипом. Однако очевидно, что после семи суток культивирования в системе могут генерироваться также дендритные клетки и макрофаги. Оценивали ли Вы присутствие этих клеток и могут ли эти клетки влиять на результаты?

Шардина К.Ю., соискатель. Прицельно содержание других популяций не оценивали, однако, очевидно, что в культуре содержались дендритные клетки и макрофаги, это продемонстрировано молекулой HLA-DR. Несмотря на то, что этих клеток было довольно много, они не могли повлиять на результаты, поскольку, как и в организме, клетки обособленно друг от друга не существуют и нам было важно посмотреть влияние именно фетоплацентарного комплекса белков, а не самих клеток.

Пашнина И.А., д.б.н., 1-й официальный оппонент. *Второй вопрос:* в Вашей работе оценивались разные фетоплацентарные белки в концентрациях, близких к

беременности, и они у Вас исследовались по отдельности. Почему Вы не сделали схему, в которой все белки были бы объединены, чтобы более полно моделировалась беременность?

Шардина К.Ю., соискатель. Для того, чтобы понять, как каждый из белков взаимодействует с MDSC, важно было оценить их по отдельности. Однако необходимо сказать, что такая идея группировки была, но никаких неожиданных результатов не было получено, поэтому концепция сводилась к тому, чтобы посмотреть влияние белков в отдельности друг от друга. Такие исследования были проведены, но они не включены в работу.

Пашнина И.А., д.б.н., 1-й официальный оппонент. *Третий вопрос:* почему Вы не стали брать в качестве объектов изучения кровь беременных женщин, где уровень этих миелоидных супрессоров повышен изначально, и выделение не представляло бы такого методического труда?

Шардина К.Ю., соискатель. Дело в том, что в организме беременных женщин MDSC уже подвергаются влиянию фетоплацентарных белков, поэтому нам было важно получить чистую популяцию MDSC, чтобы корректно оценить влияние.

Пашнина И.А., д.б.н., 1-й официальный оппонент. *Оглашает заключение:* диссертационная работа Шардиной Ксении Юрьевны на тему «Роль фетоплацентарных белков в регуляции дифференцировки и функциональной активности миелоидных супрессорных клеток» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи - определение роли фетоплацентарных белков в формировании иммунной толерантности посредством воздействия на дифференцировку и функциональную активность миелоидных супрессорных клеток. Не вызывает сомнения важность исследования, которая имеет существенное значение для биологии, а именно для иммунологии. По научной новизне, актуальности, поставленным целям и задачам, выбранным методам и обоснованности научных результатов представленная диссертация соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (с изм. и доп.), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология. (*отзыв прил.*)

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Предоставляет слово соискателю Шардиной К.Ю. для ответа официальному оппоненту.

Шардина К.Ю., соискатель. Благодарит Пашнину И.А. за предоставленный отзыв.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Предлагает заслушать второго официального оппонента Колесникову Наталью Владиславовну.

Колесникова Н.В., д.б.н., профессор, 2-й официальный оппонент. Оглашает *положительный отзыв и задает вопросы.*

Первый вопрос: почему среди фетоплацентарных белков именно у гликоделина выявлена достоверное, а в ряде случаев зависимое влияние на продукцию некоторых цитокинов культуры клеток, индуцированных в миелоидные супрессорные клетки, в то же время у АФП этот эффект очень ограниченный отмечен лишь только по отношению к одному IL-19?

Шардина К.Ю., соискатель. Как уже было отмечено ранее, гликоделин имеет уникальные боковые цепи сиаловой кислоты, исходя из научной литературы, есть предположение, что гликоделин воздействует на MDSC через рецепторы семейства Siglec. Доказано, что альфа-фетопротеин взаимодействует с клетками иммунной системы через рецепторы-мусорщики (около 30 рецепторов). Что касается хорионического гонадотропина человека, этот белок взаимодействует с клетками через общий с ЛГ (лютеинизирующий гормон) рецептор. IL-19 и IL-20 – это цитокины, которые выделяют известные воспалительными функциями, поэтому в целом это укладывается в концепцию. Если строить предположения, возможно это связано с тем, что гликоделин был рекомбинантный и использовался из организма *E.coli*.

Колесникова Н.В., д.б.н., профессор, 2-й официальный оппонент. *Второй вопрос:* Почему именно этот спектр: IL-20, 26 и 19, IFN-альфа так связаны с эффектами гликоделина, что является фактической мишенью именно для гликоделина? Я понимаю, что Вы не ставили такую задачу, но есть ли у Вас какие-то размышления по этому поводу, предположения?

Шардина К.Ю., соискатель. Стоит отметить, что под влиянием гликоделина меняется уровень провоспалительных цитокинов, что укладывается в рабочую гипотезу диссертационной работы. Таким образом, гликоделин снижает провоспалительный фон посредством влияния на продукцию воспалительных цитокинов.

Колесникова Н.В., д.б.н., профессор, 2-й официальный оппонент. Оглашает *заключение:* диссертация Шардиной Ксении Юрьевны на тему «Роль фетоплацентарных белков в регуляции дифференцировки и функциональной активности миелоидных супрессорных клеток», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7.

Иммунология, является самостоятельно выполненной, законченной научно-квалификационной работой, которая содержит решение научной задачи, имеющей важное значение для специальности 3.2.7 Иммунология и заключающейся в установлении роли белков беременности в процессах генерации MDSC с одновременной оценкой функциональной активности этих клеток. Диссертационное исследование соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (с изм. и доп.), а ее автор Шардина Ксения Юрьевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология. (отзыв прил).

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Предоставляет слово соискателю Шардиной К.Ю. для ответа официальному оппоненту.

Шардина К.Ю., соискатель. Благодарит Колесникову Н.В. за предоставленный отзыв.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Мы продолжаем обсуждение работы. Кто хочет выступить в дискуссии? Пожалуйста, Евгений Юрьевич Гусев.

Гусев Е.Ю., д.м.н., профессор. У меня есть консенсусная статья 2020 года, подготовленная специалистами. Основное отличие заключается в том, что они используют CD15, хотя возможно и CD66. Важно отметить, что здесь нет общих фенотипов; клетки сразу делятся на три типа, а не на два.

В контроле у пациента отсутствуют какие-либо ограничения; схема предлагается для различных заболеваний, включая опухолевые. Исследуется обычная кровь, выделенная на фиколле, без дополнительных манипуляций. Если Вы делаете дополнительное разделение физическое, значит Вы должны использовать в качестве контроля подобную схему для сравнения, чтобы показать Ваше отличие. Это не было сделано.

Что касается моделей, по цитокинам изучали смесь клеток, и определить, с чем связано действие, с супрессорами или другими клетками, невозможно. Единственный фактор, который более-менее специфичен, это аргиназа 1. То есть первая модель не имеет постоянного контроля и требует доработки. Во второй модели использовались канонические методы активации с применением цитокинов и колониестимулирующих факторов, а также нестандартный фактор – грамотрицательные бактерии. Однако Вы не учли, что эти бактерии активируют моноциты, после чего они теряют главный комплекс гистосовместимости второго типа и приобретают фенотипы этих клеток, формально не являясь ими. Это так

называемые супрессор-ассоциированные клетки. Зрелые клетки, они образуются при сепсисе, при экспериментальном сепсисе. То есть Вы получили в этой модели некую смесь клеток, собственно миелоидные и миелоидно-подобные клетки. Можно ли было их разделить? Канонические миелоидные клетки нуждаются в активации колониестимулирующими факторами, цитокинами и требуют более сильных активаторов.

Многие результаты выглядят парадоксально и требуют перепроверки. В целом выводы работы подтверждены, несмотря на наличие сомнений.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Кто еще желает выступить, пожалуйста, Александр Владимирович.

Зурочка А.В., д.м.н., профессор. Как бывший ученый секретарь, я хочу отметить, что выступаю не только как ученый, но и как бюрократ. Я обращаю внимание на формальные признаки кандидатской диссертации. То есть диссертант должен показать, что он овладел определенными методами исследований, выполнил исследования, которые имеют научную новизну, научную значимость, практическую зависимость. Но здесь все-таки биолог, это больше фундаментальная работа, от биологов у нас не сильно требуется практический выход.

Евгений Юрьевич и Ольга Викторовна задавали блестящие вопросы. Но они касаются больше трактовки полученных результатов и оценки того, что сделано. Ну, может быть, где-то что-то не хватило. Но работа была сделана по грантам. По этим грантам экспертами РНФ и РФФИ даны положительные заключения, никто не сказал, что «гранты были неправильно сделаны, результаты ерунда, трактовка неправильная» и так далее. Это наука, мы сами знаем, она бесконечна. То, что нашел по теме Евгений Юрьевич – это блестяще. Но это кандидатская квалификационная работа. Да, иногда и руководители, и диссертанты не совсем точно, или, не владея в полном объеме информацией не совсем точно трактуют полученные результаты. Но это не говорит о том, что эти результаты не были получены, и что они абсолютно неправильные. Они протрактованы не совсем так. Это мое мнение. Я почитал выводы, почитал текст. Они не написали здесь ничего больше того, что получили. Просто трактовали не так, и, как авторы, имеют на это право. Наша задача – оценить, насколько они адекватны, качественные, некачественные и так далее.

Диссертант активно отвечает на вопросы, с чем-то соглашается, с чем-то не соглашается. То есть она имеет свое собственное мнение по полученным ею результатам. Плохо это? Нет. Это хорошо.

Я также отметил наличие положительных отзывов от ведущей организации, от официальных оппонентов, три отзыва на автореферат. Все отзывы

положительные, замечаний нет. То есть формально со стороны официальных назначенных лиц мы не имеем никаких доводов против. Поэтому я считаю, что наш совет должен проголосовать «за». Учитывая, то что полтора года назад эта работа уже была успешно защищена в Челябинске. Там проголосовали единогласно «за», я призываю к единству и поддержке наших пермских коллег.

Важно помнить, что наука постоянно развивается, и некоторая информация могла быть недоступна на момент проведения исследований. В заключение я выражаю мнение о необходимости голосовать «за» и поддержать диссертацию.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Кто еще хочет принять участие в обсуждении? Пожалуйста, Сергей Юрьевич.

Бершицкий С.Ю., д.б.н. Александр Владимирович сказал о том, что результаты были оценены экспертами. Но вопрос, какими экспертами? Здесь нет ни одной публикации уровня Q1-Q2. Я смотрю список публикаций автора. Из всех работ только в 3-4-х специалисты оценивали эту работу. Авторы не смогли убедить научное сообщество опубликовать работы в более высокоуровневых журналах? Поскольку я не являюсь специалистом в области иммунологии, то считаю, что мне нужно ориентироваться на мнение специалистов, в частности, Гусева Евгения Юрьевича.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Кто еще желает выступить? Онлайн участники, нет желающих? Нет желающих. Давайте тогда подводим итоги. Я посмотрел диссертацию. Есть недочеты в том, что не все данные представлены. Вы упоминали о них, говорили, что они представлены в статьях, но не всегда понятно, в каких статьях? Все это, конечно, уменьшает восприятие первоначально. Совершенно верно. Но давайте посмотрим с другой стороны. Можно и по-разному выступить, и по-разному задать вопросы. Если вот с таким напором их задавать, то, конечно, любой растеряется. Я представляю себя на месте диссертанта. Сложно отвечать в такой ситуации. Я был на дискуссии в институте Гельмгольца по супрессорными миелоидным клеткам. И слышал там и Светлану Анатольевну, и Ксению Юрьевну. Там приветствуются эти работы. Почему? Потому что еще 2-3 года назад отрицали вообще наличие супрессорных клеток миелоидного ряда. Вот есть регуляторные клетки, это и есть главные супрессоры, Т-лимфоциты, особенно CD4 и клетки памяти. Какие промиелоциты? Какие миелоциты? А диссертант и научный руководитель взяли совершенно новый вид. И какие тут подходы могут быть? Только новые. Я понимаю ее замешательство, но глядя на все эти три таблицы, видно, что в них представлены

совершенно разные источники, разные серии и отсюда разные результаты. Методически надо разбираться. И тут Евгений Юрьевич абсолютно прав: а почему Вы не ставили эксперимент по той классической схеме с фико́ллом, которую рекомендуют, какие контроли у Вас есть? Это исследовательская работа, это то, что делают другие ученые за рубежом и у нас в стране. Но общепринятого понятия здесь нет. Но, в целом, проблема поднята правильно. Проблема новая. Проблема спорная. А то, как они методически работают, на каком высоком уровне, как они все эти реактивы приобретают, какая у них аппаратура и так далее, я вам могу подтвердить, что это самая современная лаборатория в Перми. Сотрудники работают «в ногу со временем». А то, что Евгений Юрьевич пол-года посвятил разбору этой проблемы, ему спасибо, и список прочитанных им статей надо получить, проанализировать, и тогда «все сойдется» с учетом современных данных, с правильным вектором развития.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Предоставляет слово соискателю, Ксении Юрьевне.

Шардина К.Ю., соискатель. Выражает всем благодарность.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Предлагает перейти к следующему этапу работы: электронному голосованию. Юлия Александровна, у нас все готово для голосования? Значит, начинаем голосовать.

Журавлева Ю.А., к.б.н., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01. Информировует о том, что процедура голосования осуществляется в информационной электронной системе на платформе «Telegram».

Процедура голосования

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Уважаемые члены дис. совета, завершаем голосование, итоги голосования огласит ученый секретарь дис. совета, к.б.н. Журавлёва Юлия Александровна.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь дис. совета 24.1.06.01, к.б.н. Голосование состоялось, участвовали в голосовании 16 чел., *результаты голосования по защите диссертации Шардиной К.Ю. следующие: за присуждение ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология – 13 человек, против – 3 человека.*

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Таким образом, на заседании 09 октября 2024 года диссертационный

совет принял решение присудить *Шардиной Ксении Юрьевне* ученую степень кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Предлагает проголосовать за утверждение результатов голосования. Результаты голосования утверждены единогласно, поздравляем Ксению Юрьевну с успешной защитой диссертации.

И последнее, что нам предстоит, посмотреть и утвердить заключение диссертационного совета. Заключение есть у всех членов дис. совета. Просит вывести заключение на экран.

Пожалуйста, Ваши замечания (замечаний нет). Давайте проголосуем, кто «за»? Кто «против»? Нет. Открытым голосованием Заключение дис. совета утверждается единогласно.

В соответствии с п.32 «Положения о присуждении ученых степеней» единогласным открытым голосованием принимается следующий текст заключения:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея о модулирующем влиянии фетоплацентарных белков на иммуносупрессорную популяцию миелоидных супрессорных клеток (MDSC), обогащающая концепцию формирования иммунной толерантности при беременности;

предложена оригинальная научная гипотеза, основанная на влиянии белков фетоплацентарного комплекса на дифференцировку и функциональную активность регуляторов иммунного ответа – миелоидных супрессорных клеток;

доказана перспективность использования новых данных о роли альфа-фетопротеина, гликоделина и хорионического гонадотропина в иммунологии беременности;

введены новые экспериментальные методы дифференцировки популяции MDSC в системе *in vitro*.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения о воздействии белков фетоплацентарного комплекса на дифференцировку и функциональную активность миелоидных супрессорных клеток;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих методов иммунологических исследований:

иммуномагнитная сепарация, культивирование *in vitro*, проточная цитофлуориметрия, метод мультиплексного анализа цитокинового профиля;

изложены доказательства вклада каждого из исследуемых белков беременности (альфа-фетопротеин, гликоделин, хорионический гонадотропин) в регуляцию дифференцировки и функциональной активности супрессорных клеток врожденного иммунитета – MDSC;

раскрыты существенные проявления теории о регуляторном потенциале фетоплацентарных белков;

изучены причинно-следственные связи в процессе дифференцировки клеток периферической крови в иммунофенотип MDSC и роль фетоплацентарных белков в этом процессе;

проведена модернизация существующих методов изучения MDSC путем культивирования CD33+- и CD11b+-клеток периферической крови с определенными сигнальными молекулами.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что

разработаны и внедрены:

- технологии генерации MDSC в научно-исследовательскую деятельность Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН;

- образовательные технологии, основанные на результатах исследования, в учебный процесс кафедры микробиологии и иммунологии Пермского государственного национального исследовательского университета (лекционный курс «Иммунология»);

определены пределы и перспективы использования белков беременности (альфа-фетопротеина, гликоделина, хорионического гонадотропина) для увеличения популяции MDSC;

создана система практических рекомендаций для генерации MDSC из клеток периферической крови человека в системе *in vitro*;

представлены предложения по дальнейшему совершенствованию методов изучения механизмов подавления MDSC.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях;

теория построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными, касающимися влияния фетоплацентарных белков на развитие и функциональную активность MDSC;

идея базируется на обобщении передового опыта отечественных и зарубежных исследователей по проблеме формирования иммунной толерантности во время беременности;

использован сравнительный анализ авторских данных и ранее опубликованных данных о роли белков беременности в регуляции дифференцировки и функциональной активности MDSC;

установлено качественное совпадение ряда авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

использованы современные методики сбора и обработки полученных данных, адекватные методы статистической обработки данных.

Личный вклад соискателя состоит во включенном участии на всех этапах исследования: планировании научной работы, определении методологии и общей концепции диссертационного исследования, основной идеи, цели и постановке задач, в получении и анализе экспериментальных данных, апробации результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной диссертации.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, основной идейной линии и взаимосвязанности выводов, методологической непротиворечивостью.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания:

- в дальнейших исследованиях необходимо учитывать не два, а три типа миелоидных супрессорных клеток;

- консенсусные предложения для генерации MDSC (2022 г.) не предполагают использования липополисахарида, поскольку введение высоких доз липополисахарида приводит к генерации M-MDSC-подобных клеток, а не канонических M-MDSC;

- в тексте диссертации присутствуют упоминания о данных предварительных исследований, связанных с разработкой экспериментальной схемы, однако сами данные не представлены и нет ссылки на публикации, где с результатами этих экспериментов можно ознакомиться.

Соискатель Шардина К.Ю. приняла к сведению замечания, ответила на задаваемые в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

Диссертационная работа Шардиной К.Ю. является самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, которое вносит существенный вклад в развитие специальности 3.2.7. Иммунология, т.к. в исследовании решена значимая для биологической отрасли науки задача по определению роли фетоплацентарных белков в дифференцировке и функциональной активности миелоидных супрессорных клеток, имеющая значение для развития биологической отрасли науки.

Диссертационная работа Шардиной К.Ю. по актуальности проблемы, новизне результатов, научно-практической значимости соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении учёных степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изменениями и дополнениями от 30.07.2014 г., 21.04.2016 г., 02.08.2016 г., 29.05.2017 г., 28.08.2017 г., 01.10.2018 г., 20.03.2021 г., 11.09.2021 г., 26.09.2022 г., 26.01.2023 г., 18.03.2023 г., 26.10.2023 г., 25.01.2024 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Шардина Ксения Юрьевна, достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Председатель дис. совета 24.1.063.01
на базе ИИФ УрО РАН,
академик РАН, д.м.н., проф.




В.А. Черешнев

Ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01
на базе ИИФ УрО РАН,
к.б.н.


Ю.А. Журавлева

«09» октября 2024 года