

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.31 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.02-18/065-2025

решение диссертационного совета от 19 мая 2025 года № 7

О присуждении Якименко Владиславу Андреевичу, гражданину России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Структурно-функциональная характеристика печени после фракционного локального облучения электронами и на фоне введения аскорбиновой кислоты», в виде рукописи по специальности 1.5.22. Клеточная биология принята к защите 07 апреля 2025 г., протокол № 6 диссертационным советом ДСУ 208.001.31 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора № 1442/Р от 17.10.2023г.)

Якименко Владислав Андреевич, 1987 года рождения, в 2010 году, окончил государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «Педиатрия».

С 2023 г. по настоящее время работает специалистом Центра доклинических исследований Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава

России (Сеченовский университет); с 2021 года по настоящее время работает врачом-анестезиологом-реаниматологом в частной медицинской организации общества с ограниченной ответственностью «Детская стоматология».

Диссертация «Структурно-функциональная характеристика печени после фракционного локального облучения электронами и на фоне введения аскорбиновой кислоты», по специальности 1.5.22. Клеточная биология выполнена в Центре доклинических исследований Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в лаборатории экспериментальной морфологии и цифровой патологии Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба - филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, Демяшкин Григорий Александрович, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт трансляционной медицины и биотехнологии, Центр доклинических исследований, лаборатория гистологии и иммуногистохимии заведующий лабораторией;

Официальные оппоненты:

- Карев Вадим Евгеньевич, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства, научно-исследовательский отдел патоморфологии, заведующий отделом;

- Загребин Валерий Леонидович, кандидат медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего

образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии, заведующий кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Воронеж в своем положительном отзыве, подготовленном заслуженным работником высшей школы РФ, доктором биологических наук, профессором, профессором кафедры гистологии Воронцовой Зоей Афанасьевной, указала, что диссертационная работа Владислава Андреевича Якименко на тему «Структурно-функциональная характеристика печени после фракционного локального облучения электронами и на фоне введения аскорбиновой кислоты» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи - выявление структурно-функциональных изменений в печени и раскрытие механизмов регуляции местного внутрипеченочного гомеостаза в условиях радиационно-индуцированного поражения с применением в качестве радиопротектора аскорбиновой кислоты. Диссертационная работа по своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, объему проведенных исследований полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 г. (с изменениями, утвержденными: приказом №1179 от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Якименко Владислав Андреевич,

заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности - 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки).

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, общим объемом 2,4 печатных листа, в том числе 4 научных статьи в изданиях из RSCI и в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus), 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Targeting Oxidative Stress: The Potential of Vitamin C in Protecting against Liver Damage after Electron Beam Therapy / Demyashkin G., Parshenkov M.; Koryakin S.; Skovorodko P.; Shchekin V.; **Yakimenko V.**; Uruskhanova Z.; Ugurchieva D.; Pugacheva E.; Ivanov S.; Shegay P.; Kaprin A. // **Biomedicines** 2024, 12, 2195(Scopus). **оригинальная, авторский вклад определяющий**

2. Морфофункциональная характеристика печени после введения аскорбиновой кислоты в модели лучевого гепатита/ Демяшкин Г.А., **Якименко В.А.**, Вадюхин М.А., Китиева А.А., Васильева Н.В.// **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.** – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 134-140. **оригинальная, авторский вклад определяющий**

3. Характеристика стромального компонента печени после введения аскорбиновой кислоты в модели лучевого гепатита // Демяшкин Г.А., Атякшин Д. А., Угурчиева Д.И., **Якименко В.А.**, Вадюхин М.А.// **Молекулярная медицина.** – 2024. – Т. 22, № 3. – С. 40-44. **оригинальная, авторский вклад определяющий**

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, директора института детской хирургии и онкологии ФГБУ

«НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Ахаладзе Дмитрия Гурамовича; доктора медицинских наук, доцента, директора научно-образовательного ресурсного центра «Инновационные технологии иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа» РУДН, Атякшина Дмитрия Андреевича;

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Воронеж выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что данное учреждение известно своими достижениями в области клеточной биологии и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно лучевое повреждение печени и поиск препаратов-радиопротекторов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработано решение актуальной для медицины научной задачи по выявлению структурных и функциональных изменений печени, раскрыты механизмы регуляции локального внутрипеченочного гомеостаза в условиях радиационно-индуцированного поражения, вызванного воздействием локального облучения электронами в режиме фракционирования в суммарной очаговой дозе 30 Гр и влияния аскорбиновой кислоты.

— определены: степень постлучевых повреждений гепатоцитов, диапазон токсических эффектов, их адаптационная способность после

локального облучения электронами в режиме фракционирования в СОД 30 Гр;

– после локального воздействия на печень электронами в СОД 30 Гр выявлено: баллонная дистрофия гепатоцитов, фокальная атрофия 1/3 – 2/3 части печеночных долек, некробиотические изменения, клеточная воспалительная инфильтрация портальных трактов, расширение и застойные явления в синусоидных гемокапиллярах, преимущественно на ранних сроках эксперимента;

– показано, что в ответ на локальное облучения печени электронами в СОД 30 Гр происходит развитие печеночной недостаточности, проявляющейся повышением уровней аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина и увеличением баллов по шкале Radiation oncology/Toxicity grading;

– показано, что локальное воздействие электронами на структуры печени в режиме фракционирования в СОД 30 Гр сопровождается повышением уровня малонового диальдегида и понижением концентрации супероксиддисмутазы, преимущественно на ранних сроках эксперимента;

– выявлено уменьшение количества пролиферирующих ($Ki-67\downarrow$) при одновременном увеличении доли апоптотических (каспаза 3 $\uparrow$) гепатоцитов, сопровождающееся повышением уровней экспрессии генов *Bax*, *Bcl-2*, и *Caspase 3* на ранних сроках после локального облучения электронами в режиме фракционирования в СОД 30 Гр с последующим частичным восстановлением этих параметров к третьему месяцу эксперимента;

– доказано, что локальное воздействие электронов в СОД 30 Гр приводит к резкому увеличению количества флуоресцирующих локусов фрагментации ДНК, показанное TUNEL-методом в ранний период и полное восстановление TUNEL-сигналинга через два месяца;

– показано, что локальное облучение электронами печени в режиме фракционирования (СОД 30 Гр) характеризуется повышением концентрации ключевых участников иммунной реакции –

провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов на системном уровне – транзиторно, а на местном – на протяжении всего времени наблюдения;

– установлены маркеры-предикторы для раннего выявления в печени отсроченных осложнений лучевой терапии, таких как радиационно-индуцированный фиброз – коэкспрессия α -SMA и TGF- β в клетках Ито.

– доказаны радиопротективные свойства аскорбиновой кислоты в отношении структур печени, прежде всего – гепатоцитов, обеспечивающее поддержание локального внутрипеченочного гомеостаза (при сравнении с фармакологическими эффектами амифостина) за счет ее антиоксидантной активности, проявляющейся балансом редокс-системы и субнормальных уровней маркеров этапов жизненного цикла гепатоцитов, снижением степени воспалительной реакции и фиброзированию.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

локальное воздействие электронами на печень в режиме фракционирования СОД 30 Гр приводит к апоптотической гибели, увеличению TUNEL-позитивных клеток. Влияние электронов сопровождается меньшей площадью поражения структур печени, относительным сохранением морфологического и функционального статуса гепатоцитов. По результатам иммуноферментного, биохимического, гистологического и иммуногистохимического исследований подтверждено радиопротекторное свойство аскорбиновой кислоты, которое проявляется в восстановлении пролиферативно- апоптотического баланса гепатоцитов, снижения степени воспаления и восстановления уровня маркеров естественной антиоксидантной. Коэкспрессию α -SMA и TGF- β в клетках Ито можно рассматривать в качестве маркеров-предикторов раннего радиационно-индуцированного фиброза печени. По результатам проведенной научно-прикладной работы предложена шкала морфологических изменений печени, которую можно использовать при диагностике гепатитов различной этиологии.

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

представленные новые ценные данные об изменениях в структуре и функциях печени после локального облучения электронами в режиме фракционирования в суммарной очаговой дозе 30 Гр с предварительным интраперитонеальным введением аскорбиновой кислоты, они могут быть использованы для определения оптимальных доз электронотерапии в области клеточной биологии, патологической анатомии, радиобиологии и онкологии. Эти результаты также могут способствовать разработке методов профилактики постлучевых осложнений органов брюшной полости. Дополнительно, полученные результаты настоящего исследования могут быть использованы в клинических рекомендациях для врачей-патологоанатомов, врачей-радиотерапевтов, онкологов и врачей других смежных специальностей.

Полученные результаты внедрены в учебный процесс Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины, читаемой аспирантам по направлению Клеточная биология и внедрены в лечебно-диагностический процесс федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Полученные результаты настоящего исследования могут быть использованы в клинических рекомендациях для врачей-патологоанатомов, врачей-радиотерапевтов, врачей-онкологов и врачей других смежных специальностей.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Идея базируется на обобщении передового опыта, анализе доступной научной информации о механизмах воздействия электронов на гепатоциты

и другие клетки печени, и определяется необходимостью поиска доступных препаратов-радиопротекторов.

Теория основана на анализе специализированной литературы в сфере выбранной темы, разработанном дизайне исследования и полученных данных с использованием современных методов клеточной биологии: гистологического, морфометрического, гистохимического (окрашивание трихромом по Массону), иммуногистохимического, в том числе мультиплексной иммунофлуоресцентной микроскопии (на маркеры Ki67, Caspase 3, TUNEL-метод, α -SMA, β -TGF), а также применением иммуноферментного (MDA, SOD, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, TNF- α) и статистического анализа.

Проведено сопоставление авторских и литературных (зарубежных и отечественных) данных, полученных ранее по изучаемой проблематике.

Достоверность результатов диссертационной работы не вызывает сомнений, она обусловлена достаточным объемом исследования (самцы крыс породы Вистар; $n=180$, вес 220 ± 20 грамм, возраст 9 – 10 недель).

Личный вклад соискателя заключается в следующем:

Автор самостоятельно выполнил все этапы диссертационного исследования: постановка цели и задач, подбор методов, получение, анализ и статистическая обработка результатов, формулирование основных положений и выводов, теоретической и практической значимости, включая новизну полученных результатов. Также им собственноручно произведен отбор и проанализирована научная литература в сфере выбранной темы, разработан дизайн исследования, сформирована база данных и цифровой архив изображений, выполнена обработка полученных данных с использованием современных методов клеточной биологии. В ходе реализации научной работы диссертант лично выполнял весь комплекс заявленных методик. Диссертантом в соавторстве подготовлены к печати публикации по теме диссертационной работы.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24 мая 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации оппонент Загребин Валерий Леонидович в рамках научной дискуссии задал вопрос об отличии влияния фракционного локального облучения электронами на печень в суммарной дозе 30 Гр по сравнению с другими видами излучения, на который Якименко В.А. дал исчерпывающий ответ, полностью удовлетворивший оппонента.

Оппонентом Каревым Вадимом Евгеньевичем были высказаны мелкие замечания, касающиеся технических вопросов, не имеющие принципиального характера.

На заседании 19 мая 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по выявлению структурных и функциональных изменений печени и раскрытию механизмом регуляции локального внутрипеченочного гомеостаза в условиях радиационно-индуцированного поражения при введении аскорбиновой кислоты, что имеет важное значение для специальности 1.5.22. Клеточная биология, присвоить Якименко Владиславу Андреевичу степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, присутствовавших на заседании из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 19 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали:

за присуждение ученой степени - 12, против присуждения ученой степени – 2,
недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета



Дыдыкин Сергей Сергеевич

Ученый секретарь
диссертационного совета *

Блинова Екатерина Валериевна

«21» мая 2025 года