

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»  
(ФГБНУ НИИМЧ)

117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3

Тел/факс 8 (499) 120-80-65 – директор; 8 (499) 120-43-03 – зам. директора по научной работе  
8 (499) 120-95-86 – зам. директора по общим вопросам; 8 (499) 120-94-79 – зам. директора по экономическим и  
правовым вопросам; 8 (499) 120-44-08 – бухгалтерия;

e-mail: [morfolhum@mail.ru](mailto:morfolhum@mail.ru); [www.morfolhum.ru](http://www.morfolhum.ru)

Р/сч.40501810600002000079 БИК 044583001 в УФК по г. Москве; Отделение I Москва г. Москва 705  
Л/сч. 20736Ц36910; 21736Ц36910 ИНН 7727038641/772701001

Исх. 02/262

«23» сентября 2015г.



УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБНУ НИИМЧ

И.м.н., профессор

О.В.Макарова

Сентября 2015 г.

### ОТЗЫВ О НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека» на диссертационную работу РУБИНОЙ Ксении Андреевны «Т-кадгерин в процессах роста, ремоделирования кровеносных сосудов и опухолевой прогрессии», представленную в диссертационный совет Д.501.001.52 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

### Актуальность темы выполненной работы

Детальное изучение молекулярно-биологических, биохимических и клеточных генетических и эпигенетических механизмов построения архитектуры и поддержания целостности органов и тканей во взрослом организме, безусловно,

является актуальной задачей современной биологии и медицины. В основе многих регенеративных процессов лежит обеспечение кровоснабжением поврежденных тканей. Понимание регуляции основных процессов ангиогенеза необходимо для разработки современных подходов в регенеративной медицине. В последнее время большое внимание уделяется изучению навигационных молекул, которые определяют направление роста вновь формирующихся сосудов в эмбриогенезе, при регенерации и при патологическом ангиогенезе. Т-кадгерин является навигационной молекулой, функция которой в сосудах до сих пор оставалась неизвестной. Изучение роли Т-кадгерина в процессах физиологического и патологического ангиогенеза, ремоделирования сосудов важно для понимания фундаментальных механизмов морфогенетических процессов в эмбриогенезе и во взрослом организме, а также для решения современных задач регенеративной медицины.

#### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Впервые получены данные о том, что Т-кадгерин участвует в регуляции процессов ангиогенеза.

Впервые получены данные о начале экспрессии Т-кадгерина на уровне мРНК и белка в развивающемся головном мозге и сердце в период раннего эмбрионального развития у мыши.

Установлено, что Т-кадгерин подавляет начальные этапы ангиогенеза, но не влияет на процессы созревания сосудов. В основе эффектов Т-кадгерина лежит гомофильное взаимодействие между молекулами Т-кадгерина на контактирующих клетках.

Впервые обнаружено, что Т-кадгерин влияет на проницаемость эндотелиального монослоя к раствору FITC-декстрана в системе Трансвелл *in*

*in vitro*. Раскрыты молекулярно-биологические механизмы участия Т-кадгерина в регуляции проницаемости эндотелия.

Показано, что помимо гомофильного взаимодействия Т-кадгерин способен связывать липопротеины низкой плотности, опосредуя активацию внутриклеточной сигнализации с участием  $[Ca^{2+}]_{in}$  и миграцию клеток по градиенту липопротеинов низкой плотности.

### **Значимость для науки полученных автором диссертации результатов**

Полученные автором данные об участии Т-кадгерина в морфогенезе кровеносных сосудов вносят существенный вклад в расширение системы фундаментальных знаний о роли и функционировании навигационных рецепторов в процессах ангиогенеза в норме и при патологии. Важное значение для клиники имеют сведения о связывании ЛНП Т-кадгерином и его регуляции проницаемости эндотелия. Установлен факт, что Т-кадгерин является антиангиогенной молекулой и подавляет васкуляризацию первичного опухолевого узла. В тоже время, показано, что гиперэкспрессия Т-кадгерина в клетках меланомы активируют компенсаторные механизмы, способствующие их большей выживаемости, миграции и инвазии раковых клеток, что не позволяет считать Т-кадгерин опухолевым «супрессором».

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы**

Фундаментальная часть работы представляет интерес для исследователей, изучающих механизмы ангиогенеза, для понимания фундаментальных механизмов морфогенетических процессов в эмбриогенезе и во взрослом организме, а также для решения современных задач регенеративной медицины. Изучение роли Т-кадгерина в направленной миграции стволовых/прогениторных клеток является перспективным с точки зрения изучения механизмов регенерации

и морфогенеза и роли навигационных молекул в этих процессах. Данные могут быть использованы в дальнейших исследованиях роли навигационных молекул в морфогенезе сердечно-сосудистой системы и мозга, а также роли Т-кадгерина в функционировании системы кровообращения и развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Их также можно рекомендовать к практическому внедрению в образовательный процесс в рамках соответствующих специализированных курсов по клеточной биологии и биологии развития на биологических факультетах высших учебных заведений.

Таким образом, результаты работы имеют как теоретическую, так и практическую значимость и могут быть использованы в практической и научно-методической деятельности лечебных и образовательных учреждений.

### Степень обоснованности научных положений и выводов диссертации

Автором подробно проанализирована литература и четко определено направление исследований. Были использованы методы *in situ* гибридизации и иммунофлуоресцентного окрашивания целых эмбрионов в сочетании с конфокальной микроскопией, электрофорез белков и вестерн блоттинг, ПЦР в реальном времени, измерения концентрации внутриклеточного  $Ca^{2+}$  и проницаемости эндотелиального монослоя *in vitro*, проанализирована миграция и пролиферация культивируемых клеток, исследована модель гематогенно метастазирующей в лёгкие меланомы у мышей *in vivo* и культура клеток меланомы B16F10 *in vitro*. Использование различных экспериментальных подходов и моделей *in vivo*, *in vitro* и *ex vivo* позволило получить свидетельства того, что Т-кадгерин является навигационной молекулой, опосредующей негативное регулирование роста кровеносных сосудов. Данные были статистически проанализированы. Адекватность примененных методов не вызывает сомнения. Таким образом, достоверность полученных результатов является бесспорной.

Работа иллюстрирована 138 рисунками хорошего качества.

В автореферате и выводах результаты исследования отражены в полном объеме.

Основные положения диссертации прошли апробацию на 6 российских конференциях, в том числе 1 с международным участием, и 11 международных конференциях. Автором опубликовано 47 работ, которые достаточно полно отражают результаты научного исследования, в том числе 16 статей в российских и зарубежных реферируемых научных журналах, 6 глав в книгах и сборниках, тезисы 24 докладов на научно-практических конференциях и конгрессах и 1 патент на изобретение. Из них статей в российских журналах, соответствующих перечню ВАК РФ, опубликовано 11, Web of Science – 10, Scopus – 8, что

подтверждает полноту опубликования результатов диссертационного исследования. Достоверность полученных результатов подтверждается показателями цитируемости публикаций в системах РИНЦ, Web of Science, и Scopus - 356; индекс Хирша – 7.

### **Личное участие автора**

Участие автора состояло в планировании и организации исследований, методической разработке и постановке экспериментов, анализе результатов исследований, формулировке научных положений и написании статей. Выводы сделаны на основании собственных оригинальных результатов. Соавторы указаны в соответствующих публикациях.

### **Заключение**

Диссертация РУБИНОЙ Ксении Андреевны «Т-кадгерин в процессах роста, ремоделирования кровеносных сосудов и опухолевой прогрессии», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное научное достижение в области изучения роли навигационных молекул, в частности, Т-кадгерина в процессах роста и функционирования кровеносных сосудов. Результаты исследования имеют большое научное и практическое значение для гистологии, цитологии, клеточной биологии, эмбриологии и прикладных медико-биологических исследований.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов работа Рубиной К.А. соответствует п.9 “Положения о присуждении ученых степеней» ВАК

Минобрнауки РФ (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Отзыв обсужден и утвержден на межлабораторной конференции лаборатории роста и развития, лаборатории иммуноморфологии воспаления и лаборатории клеточной иммунопатологии и биотехнологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (протокол № 14 от 2 сентября 2015 г.)

Зав. лабораторией роста и развития,  
доктор биологических наук,  
специальность 03.03.04  
клеточная биология, цитология, гистология  
117418, Москва. ул. Цюрупы. д.3  
тел. 8 499 120 80 65  
электронная почта [morfolhum@mail.ru](mailto:morfolhum@mail.ru)

Г.Б.Большакова

Подпись Г.Б.Большаковой удостоверяю  
Ученый секретарь  
ФГБНУ НИИМЧ д.м.н.



В диссертационный совет Д 501.001.52

при Московском государственном университете им. М.В Ломоносова

в аттестационное дело Рубиной Ксении Андреевны

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

по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

(биологические науки)

### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека»
Сокращенное наименование организации	ФГБНУ НИИМЧ
Место нахождение	Российская Федерация, Москва, ул. Цюрупы, д. 3
Почтовый адрес	117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3
Телефон	+7 (499)120-80-65
Фамилия имя, отчество руководителя ведущей организации	Макарова Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, профессор директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека»
Фамилия имя, отчество сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Большакова Галина Борисовна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией роста и развития Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека»
Адрес официального сайта в сети «Интернет»	<a href="http://www.morfolhum.ru">http://www.morfolhum.ru</a>
Адрес электронной почты	<a href="mailto:morfolhum@mail.ru">morfolhum@mail.ru</a>
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	1. Гаганов Л.Е. , Казанцева И.А. , Гуревич Л.Е. Особенности экспрессии E-кадгерина в карциномах желудка // Альманах клинической медицины -2011. – № 25. С. 3-8 2. Гаганов Л.Е. , Казанцева И.А. , Гуревич Л.Е. Иммуногистохимическая экспрессия галектина-3 и E-кадгерина в различных иммунофенотипических вариантах рака желудка // Технологии живых систем - 2012. – № 3. – С. 28-31. 3. Арутюнян И.В., Кананыхина Е. Ю., Макаров А.В. Роль рецепторов VEGF-A165 в ангиогенезе // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия -2013.- Т. 8, № 1. - С.12-18 4. Арутюнян И.В., Макаров А.В., Фатхудинов Т.Х., Глинкина

	<p>В.В., Гольдштейн Д.В. , Большакова Г.Б. . Верификация хронической ишемии нижних конечностей при моделировании на лабораторных животных. // Клиническая и экспериментальная морфология - 2012. -Т.1, № 3.- С.47-52.</p> <p>5. Александрович Н.В. Ерофеева Л.М. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) в васкуло- и ангиогенезе ворсин плаценты в течение первого триместра физиологической беременности// Морфология. – 2011.- №5. - С.33</p>
--	--

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками

Ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения «Научно-исследовательский  
институт морфологии человека» д.м.н.



Л.П. Михайлова