

Минздрав России
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

Заключение

диссертационного совета 21.2.068.01,
созданного на базе федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
по диссертации на соискание учёной степени кандидата наук

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 28.11.2025 г. № 19

О присуждении Денисенко Ольге Анатольевне, гражданину Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертационная работа «Механизмы дисрегуляции субпопуляционного состава моноцитов и эндотелиальных прогениторных клеток крови и костного мозга в патогенезе ишемической кардиомиопатии» по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.22. Клеточная биология принята к защите 26.09.2025 г. (протокол №17) диссертационным советом 21.2.068.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, в соответствии с приказом о создании

диссертационного совета № 105/нк от 11.04.2012 Министерства образования и науки Российской Федерации.

Соискатель Денисенко Ольга Анатольевна, 03.05.1991 года рождения.

В 2014 году окончила с отличием Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «медицинская биохимия», а в 2015 году окончила интернатуру по специальности «клиническая лабораторная диагностика» в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 2021 по 2024 гг. была прикреплена соискателем на кафедру патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. В настоящее время работает врачом клинической лабораторной диагностики в областном государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Томский региональный центр крови», с 2024 года имеет высшую квалификационную категорию.

Диссертация выполнена на кафедре патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Научные руководители:

Чумакова Светлана Петровна – доктор медицинских наук, доцент, работает профессором кафедры патофизиологии в ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России;

Уразова Ольга Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, работает заведующим кафедрой патофизиологии в ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Шилов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (г. Новосибирск);

Савченко Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ МПС – обособленного подразделения ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН (г. Красноярск)

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация ФИЦ ИЦиГ СО РАН в своем положительном заключении, подписанном Рагино Юлией Игоревной, доктором медицинских наук, профессором, членом-корреспондентом РАН, руководителем НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФИЦ ИЦиГ СО РАН указала, что диссертация Денисенко Ольги Анатольевны на тему «Механизмы дисрегуляции субпопуляционного состава моноцитов и эндотелиальных прогениторных клеток крови и костного мозга в патогенезе ишемической кардиомиопатии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.22. Клеточная биология, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по выявлению общих закономерностей и особенностей нарушений соотношения моноцитов различных иммунофенотипов, эндотелиальных прогениторных клеток и баланса цитокинов и транскрипционного фактора NF-1 α в крови и костном мозге у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией, имеющей существенное значение для развития патологической физиологии и клеточной биологии. Работа полностью отвечает критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Денисенко Ольга Анатольевна достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология, 1.5.22. Клеточная биология.

Соискатель имеет 17 печатных работ, 8 из которых в изданиях, включенных в перечень рекомендованных ВАК при Минобрнауки России

рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 10 работ – в изданиях, входящих в библиографические базы цитирования Scopus и WoS (в том числе 1 статья в зарубежном журнале Q2 по Scopus и Q1 по WoS). Общий объем публикаций составил 13 п.л. Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Эндотелиальные прогениторные клетки: происхождение и роль в ангиогенезе при сердечно-сосудистой патологии / Денисенко О.А., Чумакова С.П., Уразова О.И. // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2021. Т. 36. № 2. С. 23-29. DOI: /10.29001/2073-8552-2021-36-2-23-29. Импакт-фактор РИНЦ 0,545.
2. Дифференциация и субпопуляционный состав VEGFR2⁺ моноцитов крови и костного мозга при ишемической кардиомиопатии / Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Денисенко О.А., Кононова Т.Е., Невская К.В., Андреев С.Л. // Бюллетень сибирской медицины. 2022. Т. 21. № 3. С. 120-131. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-3-120-131. Импакт-фактор РИНЦ 0,880.
3. Моноциты крови в поддержании баланса деструктивных и репаративных процессов в сосудистой эндотелии при ишемической кардиомиопатии / Чумакова С.П., Уразова О.И., Денисенко О.А., Погонченкова Д.А., Шипулин В.М., Пряхин А.С., Невская К.В., Гладковская М.В. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022. Т. 11. № 3. С. 84-96. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-84-96. Импакт-фактор РИНЦ 0,975.
4. Содержание десквамированных и прогениторных эндотелиальных клеток в крови при ишемической кардиомиопатии / Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Денисенко О.А., Пряхин А.С. // Кардиологический вестник. 2022. Т. 17. Спецвыпуск № 2-2. С. 36-37. Импакт-фактор РИНЦ 0,397.
5. Цитокины и HIF-1 α как факторы дисрегуляции миграции и дифференцировки моноцитарных клеток-предшественниц эндотелиоцитов в патогенезе ишемической кардиомиопатии / Денисенко О.А., Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Пряхин А.С. // Acta Biomedica Scientifica. 2022. Т. 7. № 5-2. С. 21-

30. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.3. Импакт-фактор РИНЦ 0,605.

6. Фактор стромальных клеток и сосудистый фактор роста в детерминации численности прогениторных эндотелиальных клеток в крови при ишемической кардиомиопатии / Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Денисенко О.А., Гладковская М.В., Пряхин А.С., Андреев С.Л., Дмитриева А.А. // Кардиологический вестник. 2023. Т. 18. № 2-2. С. 32. Импакт-фактор РИНЦ 0,636.

7. Продукция факторов роста и десквамация эндотелиоцитов в сердце при ишемической кардиомиопатии / Денисенко О.А., Чумакова С.П., Уразова О.И., Гладковская М.В., Шипулин В.М., Андреев С.Л., Невская К.В., Гуломженов А.Г. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023. Т. 12. № 4. С. 120-132. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4-120-132. Импакт-фактор РИНЦ 0,742.

8. Роль MCP-1 и SDF-1 в нарушении мобилизации эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга при ишемической болезни сердца / Чумакова С.П., Денисенко О.А., Уразова О.И., Шипулин В.М., Андреев С.Л., Винс М.В., Гладковская М.В., Дёмин М.С., Дмитриева А.А., Гуломженов А.Г. // Медицинская иммунология. 2024. Т. 26. № 5. С. 1053-1060. DOI: 10.15789/1563-0625-TRO-16762. Импакт-фактор РИНЦ 0,775.

В диссертации не выявлено недостоверных сведений об опубликованных соискателем учёной степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертационного исследования.

На автореферат поступили отзывы от доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Галагудзы М.М., директора Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Григорьева Е.В., заместителя директора по научной работе НИИ КПССЗ; доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, заслуженного деятеля науки РФ Юшкова Б.Г., заведующего лабораторией иммунофизиологии и иммунофармакологии ИИФ УрО РАН; доктора

медицинских наук, доцента Стрельченко Ю.И., профессора кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России. Все отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат.

Выбор ведущей организации и официальных оппонентов обоснован их научным авторитетом, широкой известностью и достижениями, высоким квалификационным уровнем, опытом проведения научно-исследовательских работ, а также наличием публикаций в рецензируемых научных изданиях по соответствующему диссертационному исследованию научному направлению, что подтверждено сведениями о ведущей организации и официальных оппонентах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– впервые выявлено нарушение процессов созревания моноцитов в костном мозге при ишемической кардиомиопатии – ИКМП (относительно больных ишемической болезнью сердца без кардиомиопатии), характеризующееся увеличением доли незрелых переходных форм клеток и уменьшением численности наиболее дифференцированных классических и промежуточных моноцитов в миелоидной ткани, которое ассоциировано со снижением соотношения M-CSF¹/IL²-13 и избытком IFN³-γ в костном мозге;

– получены новые сведения о том, что для патогенеза ИКМП характерно отсутствие компенсаторной реакции, связанной с аккумуляцией ранних эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) в крови, присущей ишемической болезни сердца без кардиомиопатии, однако поздние ЭПК не вовлечены в патогенез обеих форм заболевания;

– представлены новые данные о нарушении процессов миграции ранних ЭПК из костного мозга в кровь при ИКМП, что обусловлено влиянием IL-6,

¹ M-CSF – колониестимулирующий фактор макрофагов

² IL – интерлейкин

³ IFN – интерферон

MCP⁴-1 в миелоидной ткани и SDF⁵-1 в крови, при отсутствии нарушений генерации этих клеток в костном мозге;

– впервые установлены локальные и дистантные медиаторы дифференцировки и миграции ЭПК и моноцитов для пациентов с ИКМП: к локальным медиаторам отнесены HIF⁶-1 α , M-CSF, GM-CSF⁷, SDF-1, MCP-1, IL-6, TNF⁸- α и IFN- γ ; к дистантным – IL-10, IL-13, VEGF⁹-A.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– получены новые сведения о цитокин-зависимых механизмах нарушения миграции ЭПК из костного мозга в кровь у больных ИКМП;

– доказано нарушение процессов дифференцировки субпопуляций моноцитов под влиянием цитокинов при ИКМП;

– выявлено, что при ИКМП баланс процессов повреждения и обновления эндотелия смещен в пользу усиленной его десквамации и сочетается с анергией механизмов репарации эндотелия;

– определен приоритет патогенетических факторов в развитии ИКМП на уровне крови и костного мозга путем проведения многомерного факторного анализа.

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

– выявленные закономерности дополняют сведения о патогенезе ишемической кардиомиопатии и обосновывают актуальность системного подхода к изучению ее развития;

– полученные сведения могут быть использованы для развития клеточных технологий в двух направлениях: первое из них – активация дифференцировки неклассических моноцитов крови *in vitro*; второе – активация дифференцировки

⁴ MCP – моноцитарный хемотаксический белок

⁵ SDF – фактор стромальных клеток

⁶ HIF – индуцируемый гипоксией фактор

⁷ GM-CSF – колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов

⁸ TNF – фактор некроза опухоли

⁹ VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

эндотелиальных прогениторных клеток *in vitro* или мобилизации эндотелиальных прогениторных клеток в кровь *in vivo*, так как при ИКМП нарушена только мобилизация ЭПК в кровь, но не их генерация в миелоидной ткани;

– выявленные закономерности обосновывают возможность влияния на процессы дифференцировки эндотелиальных прогениторных клеток и субпопуляций моноцитов путем модуляции уровня дистантных гемопоэтинов в крови у больных ИКМП;

– основные положения диссертации внедрены на кафедре патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в учебный процесс на врачебных и медико-биологическом факультетах, а также в программу подготовки ординаторов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что работа выполнена на достаточном объеме клинико-экспериментального материала (всего обследовано 52 больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией, и 18 здоровых доноров). В работе использованы сертифицированное оборудование и современные лабораторные методы (мультиплексный иммунофлуоресцентный анализ, иммуноферментный анализ и проточная цитофлуориметрия), применены адекватные методы статистической обработки полученных результатов, включая методы многомерной статистики, подтверждающие доказательность выводов и основных положений, выносимых на защиту.

Личный вклад соискателя заключается в участии автора во всех этапах проведенного исследования, включая анализ данных литературы, разработку темы и планирование работы, самостоятельное выполнение экспериментальной ее части и получение исходных данных, их обработку и оценку, формулировку выводов. По результатам работы автором были подготовлены материалы к публикации в научных изданиях. Основные положения доложены автором на российских и международных научно-практических мероприятиях.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Денисенко Ольга Анатольевна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы, привела собственную аргументацию в пользу обоснованности выбранного экспериментального подхода и интерпретации полученных результатов.

На заседании 28 ноября 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по выявлению общих закономерностей и особенностей нарушений соотношения моноцитов различных иммунофенотипов, эндотелиальных прогениторных клеток и баланса иммунорегуляторных медиаторов (цитокинов и фактора NIF-1 α) в крови и костном мозге у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией, присудить Денисенко Ольге Анатольевне учёную степень кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.22. Клеточная биология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 26 человек, из них 7 докторов медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, 3 доктора медицинских наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология, участвовавших в заседании, из 31 человека, входящего в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за - 26, против - 0 недействительных бюллетеней - 0.

Заместитель председателя
диссертационного совета



Игорь Альбертович Хлусов

Ученый секретарь
диссертационного совета



Ирина Викторовна Петрова

28 ноября 2025 г.

