

**Заключение диссертационного совета 21.2.060.02,
созданного на базе
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Рязанский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
по диссертации на соискание ученой степени доктора наук**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 24 декабря 2025 г. № 115

О присуждении Коротковой Наталье Васильевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Селектины в функциональном ответе эндотелия на нитрозативное повреждение» по специальности 1.5.4. Биохимия (медицинские науки) принята к защите 16 сентября 2025 года (протокол заседания № 113) диссертационным советом 21.2.060.02, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; приказ Минобрнауки России о создании диссертационного совета № 1142/нк от 23.09.2015).

Соискатель Короткова Наталья Васильевна, 4 мая 1972 года рождения.

В 1995 году окончила Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова по специальности «медико-профилактическое дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Активность катепсинов L и H при заболеваниях вен нижних конечностей» по специальности «Биохимия» защитила в 2015 году в диссертационном совете, созданном на базе Научно-исследовательского института питания.

Работает на кафедре биологической химии федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в должности доцента.

Диссертация выполнена на кафедре биологической химии и в центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Калинин Роман Евгеньевич, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики.

Официальные оппоненты:

Шумаев Константин Борисович, доктор биологических наук, Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук», лаборатория биохимии азотфиксации и метаболизма азота Института биохимии имени А.Н. Баха, старший научный сотрудник;

Синицкий Антон Иванович, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биохимии имени Р.И. Лифшица, заведующий кафедрой; центральная научно-исследовательская лаборатория, ведущий научный сотрудник;

Котова Юлия Александровна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра

клинической лабораторной диагностики, заведующий кафедрой

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград, в своем положительном отзыве, подписанном Олегом Владимировичем Островским, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, указала, что диссертационная работа Коротковой Натальи Васильевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, касающееся выявления новых сведений о связи оксида азота (II) и таких белков межклеточной адгезии, как селектины, у пациентов с заболеваниями сосудов нижних конечностей, и при моделировании условий нитрозативного стресса на клетках HUVEC и лейкоцитах.

Соискатель имеет 107 опубликованных научных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 30 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 12 работ, 8 из которых в изданиях, относящихся к категориям К1 и К2.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах. Общий объем опубликованных работ 9,38 печатных листа и содержит 80% авторского вклада.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

1. Изучение молекулярных механизмов эндотелиальной дисфункции *in vitro* / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.В. Короткова, Н.Д. Мжаванадзе // Гены и клетки. – 2019. – Т. XIV, № 1. – С. 22-32. DOI: 10.23868/201903003.

2. Изучение содержания Р-, Е-селектинов и гликопротеинового лиганда PSGL-1 у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей / Н.В. Короткова, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков [и др.] // Молекулярная медицина. – 2022. – Т. 20, № 2. – С. 39-45. DOI: 10.29296/24999490-2022-02-06.

3. Оценка уровня селектинов и их лиганда PSGL-1 у пациентов с острым венозным тромбозом / Н.В. Короткова, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2022. – Т. 25, № 5. – С. 3-9. DOI: 10.29296/25877313-2022-05-00.

4. Оценка уровня селектинов и гликопротеинового лиганда PSGL-1 у пациентов с артериальным тромбозом / Н.В. Короткова, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков [и др.] // Технологии живых систем. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 72-79. DOI: 10.18127/j20700997-202304-07.

5. Взаимосвязь уровня NO-синтаз и P-, E-селектинов у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей / Н.В. Короткова, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков [и др.] // Бутлеровские сообщения. – 2023. – Т.75, № 9. – С. 40-47. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/23-75-9-40.

6. Различные концентрации пероксинитрита вызывают уникальный клеточный ответ эндотелиоцитов *in vitro* / Н.В. Короткова, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков [и др.] // Молекулярная медицина. – 2024. – Т. 22, № 4. – С. 51-57. DOI: 10.29296/24999490-2024-04-08

7. Оценка связи между концентрацией PSGL-1, NO-синтаз и метаболитов оксида азота в сыворотке крови пациентов с острым артериальным тромбозом / Н.В. Короткова, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2024. – Т. 27, №7. – С. 42-48. DOI: 10.29296/25877313-2024-07-00.

8. Идентификаторы нитрозативного стресса у пациентов с периферическим атеросклерозом / Н.В. Короткова, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2024. – Т.7, № 2. – С. 56-63.

9. Экспрессия селектинов и выраженность нитрозилирующего стресса у пациентов с острым тромбозом вен нижних конечностей / Н.В. Короткова, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2025. – Т. 28, № 3. – С. 29-37. DOI: 10.29296/25877313-2025-03-04.

10. Артериовенозный фенотип эндотелиоцитов влияет на экспрессию эндотелий специфичных белков / Н.В. Короткова, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков [и др.]

др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2025. – Т. 28, №1. – С. 83-89. DOI: 10.18499/2070-9277-2025-28-1-83-89.

11. Количественная оценка селектина E при экспериментальном влиянии нитрозоглутатиона / Н.В. Короткова, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков [и др.] // Бутлеровские сообщения. – 2025. – Т. 82, №4. – С. 88-95. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-82-4-88.

12. Влияние донатора оксида азота S-нитрозоглутатиона на относительное количество P-селектина *in vitro* / Н. В. Короткова, Р. Е. Калинин, И. А. Сучков [и др.] // Молекулярная медицина. – 2025. – Т. 23, № 3. – С. 101-107. – DOI 10.29296/24999490-2025-03-13.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

Бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» за подписью заведующего кафедрой медицинской и биологической химии, доктора медицинских наук Соловьева Владимира Георгиевича;

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации за подписью главного научного сотрудника, и.о. руководителя Отдела биохимии свободнорадикальных процессов Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, доктора медицинских наук, профессора Ланкина Вадима Зиновьевича;

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации за подписью заведующего кафедрой биологической химии, доктора медицинских наук, профессора Галимова Шамиля Наримановича;

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации за подписью заведующего кафедрой биологической химии, доктора

медицинских наук, профессора Терехиной Натальи Александровны;

Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук» за подписью заведующего лабораторией биохимии азотфиксации и метаболизма азота, доктора биологических наук Топунова Алексея Федоровича.

Отзывы носят положительный характер, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широко известными достижениями в области биохимии, наличием научных публикаций в области проведенного диссертационного исследования и их соответствием требованиям Положения о присуждении ученых степеней, а также их согласием.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

доказано, что патология сосудов нижних конечностей сопровождается снижением концентрации растворимых форм молекул межклеточной адгезии селектинов sP, sL, sE, повышением и тенденцией к повышению уровня универсального гликопротеинового лиганда PSGL-1 в сыворотке крови пациентов с сосудистой патологией нижних конечностей; отмечена разница в снижении уровня селектина sP, повышении уровня эндотелиальной NO-синтазы, гликопротеинового лиганда PSGL-1 и нитротирозина (НТ), которые в сыворотке крови пациентов с атеросклерозом и артериальным тромбозом более выражены;

подтверждена зависимость изменений абсолютного количества растворимых форм селектинов и лиганда PSGL-1 от показателей нитрозилирующего стресса (НС) выявленными множественными статистически значимыми корреляционными связями между изучаемыми показателями. В многофакторном регрессионном анализе выявлено, что нитротирозин, iNOS, eNOS и метаболиты NO являются ведущими факторами, влияющими на уровень селектинов и PSGL-1 у пациентов с заболеваниями сосудов нижних конечностей;

разработаны способы количественной оценки селектинов P и E, индуцибельной и эндотелиальной синтазы оксида азота в лизатах клеток

первичной линии эндотелиоцитов пупочной вены человека методом вестерн-блот; предложены теории влияния низких и высоких концентраций пероксинитрита и S-нитрозоглутатиона (GSNO) на относительное количество селектинов P и E, а также относительное количество индуцибельной и эндотелиальной синтазы оксида азота (II) в лизатах клеток HUVEC.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано влияние компонентов системы оксида азота пероксинитрита и S-нитрозоглутатиона на абсолютное количество растворимых форм селектинов sP, sE в кондиционной среде, а также относительное количество селектина P и E, индуцибельной и эндотелиальной синтазы оксида азота (II) в лизатах HUVEC, а селектина L и универсального лиганда PSGL-1 в гомогенатах фракционированных лейкоцитов при инкубации клеток с указанными агентами;

изложено, что культивирование первичной линии эндотелиоцитов HUVEC с пероксинитритом в течение 30 минут в концентрации 10-500 мкМ приводит к снижению относительного количества селектина P, в концентрации 500 мкМ к снижению относительного количества селектина E; в концентрации 10 и 50 мкМ в течение 1 часа – к повышению относительного количества селектина P и E соответственно в лизатах клеток на фоне изменения уровня интермедиатов системы NO, что свидетельствует о влиянии оксида азота на селектины P и E;

изложено, что культивирование первичной линии HUVEC с GSNO в концентрации 10-50 мкМ в течение 3-х часов, в концентрации 10 мкМ в течение 24-х и 72-х часов приводит к повышению относительного количества селектина P, в концентрации 250-500 мкМ в течение 3-х часов - к снижению относительного количества селектина P; в концентрации 10-500 мкМ в течение 24-х часов - к снижению относительного количества селектина E в лизатах клеток, на фоне изменения уровня интермедиатов системы NO, что свидетельствует о влиянии оксида азота на селектины P и E;

раскрыто влияние низких концентраций S-нитрозоглутатиона на селектины и синтазы оксида азота в качестве преимущественно протективных, а высоких концентраций – в качестве повреждающих;

раскрыто влияние малых концентраций пероксинитрита на количественные

характеристики селектинов Р и Е в лизатах эндотелиоцитов качестве сигнальных молекул, и высоких концентраций – в качестве повреждающего агента.

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

определены корреляционные связи средней силы между: sL-селектином и НТ $r=0,653$ ($p=0,000$), PSGL-1 и НТ $r=0,618$ ($p=0,000$), sE-селектином и iNOS $r=0,522$ ($p=0,000$), sE-селектином и битирозином $r=-0,49$ ($p=0,006$) у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей; sE-селектином и НТ $r=-0,425$ ($p=0,024$), sL-селектином и НТ $r=0,446$ ($p=0,029$) у пациентов с артериальным тромбозом; sE-селектином и eNOS $r=-0,405$ ($p=0,026$), sP-селектином и НТ $r=0,611$ ($p=0,000$) у пациентов с варикозным расширением вен; sE-селектином и eNOS $r=0,41$ ($p=0,024$) у пациентов с острым венозным тромбозом;

разработан и внедрен способ количественной оценки белка межклеточной адгезии Р-селектина (CD62P) методом вестерн-блот в лизатах эндотелиоцитов (HUVEC); способ количественной оценки белка межклеточной адгезии Е-селектина (CD62E) методом вестерн-блот в лизатах эндотелиоцитов (HUVEC);

разработан и внедрен способ количественной оценки эндотелиальной NO-синтазы (eNOS, NOS3) методом вестерн-блот в лизатах эндотелиоцитов (HUVEC); способ количественной оценки индуцибельной NO-синтазы (iNOS, NOS2) методом вестерн-блот в лизатах эндотелиоцитов (HUVEC);

представлены данные о ведущей роли нитротирозина, синтаз оксида азота и метаболитов оксида азота в повреждении селектинов Р, Е и L при патологии сосудов нижних конечностей на основании многофакторного регрессионного анализа;

предложена теория о более значимом нитрозативном повреждении при артериальной патологии, нежели, чем при венозной патологии нижних конечностей;

предложено, что возможное влияние S-нитрозоглутатиона на PSGL-1 может привести к улучшению течения атеросклероза артерий нижних конечностей, в связи с тем, что в эксперименте на фракционированных лейкоцитах было продемонстрировано статистически значимое снижение PSGL-1.

Основные положения диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры биологической химии и кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, в работу центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:
теория согласуется с опубликованными данными по теме диссертации;
идея базируется на анализе практики, обобщении передового опыта;
использованы сравнения авторских данных с данными, полученными ранее по рассматриваемой тематике;

объем исследования достаточен для получения детальной и объективной информации, необходимой для обоснования выводов и практических рекомендаций;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации;

выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из полученных в ходе исследования результатов.

Личное участие автора заключалось в планировании и разработке дизайна исследования, анализе современной научной литературы по изучаемой проблеме, формулировании цели и в соответствии с нею задач, реализации методик при проведении исследований, формировании таблиц с данными, статистической обработке и анализе полученных результатов, формулировке научных положений и выводов. Самостоятельно участвовала в сборе первичной информации по клиническому материалу, проведении исследований клинического материала, подготовке и проведении всех этапов экспериментального исследования, в формировании электронных баз данных на основании собранного материала, построении графиков в прикладных программах, статистической обработке полученных результатов исследования. На основании полученных результатов автором сделаны логически вытекающие выводы и даны практические

рекомендации. Опубликованные научные работы подтверждают личное участие автора в выполнении исследования.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний.

Соискатель Короткова Н.В. развернуто и обоснованно ответила на все задаваемые в ходе заседания вопросы.

На заседании 24 декабря 2025 года диссертационный совет принял решение за решение научной проблемы – комплексной количественной оценки молекул клеточной адгезии селектинов Р, Е, L и их универсального лиганда PSGL-1 в условиях нитрозативного стресса у пациентов с патологией сосудов нижних конечностей и в эксперименте, которое можно квалифицировать как научное достижение, имеющее важное медико-социальное значение, присудить Коротковой Н.В. ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 12 человек, из них 7 докторов наук по научной специальности 1.5.4. Биохимия рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 16 человек, входящих в состав совета, дополнительно введенных членов совета нет, проголосовали: за 12, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель
диссертационного совета,
д.м.н., профессор



Якушева Елена Николаевна
Якушева Елена Николаевна

Ученый секретарь заседания
диссертационного совета
д.м.н., доцент

Мжаванадзе Нина Джансуговна

Мжаванадзе Нина Джансуговна

24.12.2025