

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Рязанский государственный
медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор



Р.Е. Калинин

« 7 » _____ 2026 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Диссертация «Изучение влияния индуктора нитрозативного стресса пероксинитрита на эндотелиально-мезенхимальный переход в первичной культуре эндотелиоцитов *in vitro*» выполнена в междисциплинарном научно-образовательном лабораторном центре и на кафедре биологической химии.

В период подготовки диссертации соискатель Стрельникова Екатерина Андреевна являлась очным аспирантом междисциплинарного научно-образовательного лабораторного центра федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2020 году окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Медико-профилактическое дело».

Свидетельство об окончании аспирантуры № 106243 0029814 выдано 3 июля 2026 года федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Мжаванадзе Нина Джансуговна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник междисциплинарного научно-образовательного лабораторного центра, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики.

По итогам обсуждения диссертации принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

Эндотелиально-мезенхимальный переход (endothelial-mesenchymal transition, EndMT) – это динамический процесс сложной молекулярной и клеточной перестройки эндотелиальных клеток, при котором происходит полная или частичная потеря их эндотелиальной идентичности и приобретение мезенхимальных характеристик.

Высокие концентрации оксида азота II (NO) приводят к дисбалансу антиоксидантных систем, образованию активных форм азота (АФА) и возникновению нитрозативного стресса (НС). НС влияет на развитие заболеваний посредством нарушения процессов передачи сигналов в клетках, энергетического обмена, транскрипции мРНК, посттрансляционной модификации белков и функционирования ионных каналов. Основным участником НС признан анион пероксинитрита (ONOO^-), который образуется в реакции NO с супероксидом ($\text{O}_2^{\cdot-}$).

В диссертационной работе Стрельниковой Е.А. выполнено изучение воздействия пероксинитрита на показатели эндотелиально-мезенхимального перехода в первичных культурах эндотелиоцитов HUVEC. Актуальность проблемы

кандидатской диссертации обусловлена выбором пероксинитрита в качестве индуктора нитрозативного стресса *in vitro* и получением новых данных о влиянии НС на EndMT. Все больше экспериментальных данных, полученных на клеточных моделях, подтверждают наличие у пероксинитрита новых функций, которые меняют представление о его патофизиологических ролях.

Диссертационная работа направлена на расширение фундаментальных знаний о взаимовлиянии нитрозативного стресса и эндотелиально-мезенхимального перехода с точки зрения биохимии данных процессов, что может иметь важное прикладное значение в клинической медицине. Тесная связь изучаемых явлений в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний обуславливает высокий интерес и подчеркивает актуальность проведенного исследования.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автором самостоятельно выполнен обзор литературы, проведена большая часть экспериментальных работ, обработка и интерпретация результатов, подготовка публикаций по диссертационной работе. Личный вклад автора в выполнение диссертационной работы составляет более 90%.

Объем и характер заимствованных фрагментов текста диссертации позволяют считать их законными цитатами.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Работа выполнена на лизатах клеток первичных культур HUVEC с использованием современных высокотехнологичных биохимических методов: фотометрия, флуориметрия, вестерн-блот, иммуноцитохимия.

Для статистической обработки использовались методы непараметрической статистики с применением программ GraphPad Prism 10, IBM SPSS 26 (SPSS Inc. Chicago, IL, United States). Для оценки результатов был выбран тест ANOVA. Оценку статистической значимости различий по сравнению с контролем проводили с применением теста Даннета. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Количество проведенных экспериментов равно трем.

Достоверность первичных материалов подтверждена их экспертной оценкой

и не вызывает сомнений. Научные положения, полученные выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. В исследовании использован достаточный объем литературных источников как отечественных, так и иностранных авторов.

Новизна результатов проведенных исследований

При проведении исследования была разработана модель индукции EndMT *in vitro*. Суть модели заключается в подборе определенных параметров концентрации и времени, а именно: инкубация первичных культур HUVEC с рекомбинантным человеческим TGF- β 1 в концентрации 10 нг/мл в течение 72 часов, что позволяет достоверно моделировать EndMT *in vitro*. По результатам исследования был получен патент «Способ моделирования эндотелиально-мезенхимального перехода в первичной культуре эндотелиоцитов HUVEC», дата регистрации 21.10.2025, №2848736.

Разработана модель индукции НС *in vitro*. Суть модели заключается в определении концентраций индуктора НС и времени экспозиции. Инкубация первичных культур HUVEC с пероксинитритом в конечных концентрациях 10 – 500 мкМ в течение 2 часов является эффективным способом моделирования нитрозативного стресса *in vitro*, о чем свидетельствует повышение маркеров НС. По результатам исследования получен патент «Способ моделирования нитрозативного стресса в первичной культуре эндотелиоцитов HUVEC», дата регистрации 02.02.2026, № 2855781. Полученные протоколы предлагают исследователям модели для удобной воспроизводимой работы по изучению EndMT и нитрозативного стресса *in vitro*.

Впервые установлено, что пероксинитрит в конечных концентрациях 10, 50, 100, 250 и 500 мкМ в течение 2 часов оказывает ингибирующее воздействие на TGF- β 1-индуцированный EndMT в первичных культурах HUVEC *in vitro*, о чем свидетельствует повышение относительного количества эндотелиальных маркеров и снижение мезенхимальных маркеров в клеточных лизатах первичных культур HUVEC.

Практическая значимость результатов проведенных исследований

Результаты работы имеют важное практическое значение.

В ходе исследования были получены фундаментальные знания о том, что пероксинитрит является ингибитором TGF- β 1-индуцированного EndMT *in vitro*. Высокие концентрации пероксинитрита вызывают развитие нитрозативного стресса, что нивелирует индуцирующее действие TGF- β 1 на EndMT в первичных культурах HUVEC.

По результатам экспериментальных данных установлено, что воздействие пероксинитрита приводит к повышению эндотелиальных (CD31, vWF) и снижению мезенхимальных (FN, vimentin) маркеров EndMT.

В модели TGF- β 1-индуцированного EndMT пероксинитрит оказывает ингибирующее воздействие на EndMT.

Полученные результаты имеют важное практическое значение и дают обоснование для широкого использования в лабораторной практике моделей TGF- β 1-индуцированного EndMT и HC путем воздействия пероксинитрита.

Результаты исследования внедрены в учебно-образовательный процесс на кафедре биологической химии и научно-практическую деятельность междисциплинарного научно-образовательного лабораторного центра МНОЛЦ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Ценность научных работ соискателя

Полученные научные данные расширяют современные представления о изменении показателей маркеров эндотелиально-мезенхимального перехода под воздействием индуктора нитрозативного стресса пероксинитрита. Результаты исследования могут быть использованы для изучения HC и EndMT по разработанным моделям *in vitro* (по результатам исследования были получены патенты).

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационная работа посвящена изучению влияния индуктора нитрозативного стресса пероксинитрита на эндотелиально-мезенхимальный переход в первичной культуре эндотелиоцитов HUVEC *in vitro*. Диссертационная

работа соответствует паспорту научной специальности 1.5.4. Биохимия (медицинские науки).

**Полнота изложения материалов диссертации в работах,
опубликованных соискателем**

По результатам диссертационного исследования опубликовано 11 печатных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России, из которых 2 – в журналах, входящих в цитатно-аналитические базы данных Scopus и Web of science. Получено 2 патента РФ на изобретение.

1. Молекулярно-клеточные аспекты эндотелиально-мезенхимального перехода при сердечно-сосудистых заболеваниях / Е.А. Стрельникова [и др.] // Молекулярная биология. – 2023. – Т. 57, № 4. – С. 563-572. (соавт. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Короткова Н.В., Мжаванадзе Н.Д.).

2. Возможности моделирования эндотелиально-мезенхимального перехода в первичных культурах эндотелиоцитов *in vitro* / Е.А. Стрельникова [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2025. – Т. 28, № 2. – С. 53-59. (Калинин Р.Е., Сучков И.А., Абаленихина Ю.В., Мжаванадзе Н.Д.).

3. Влияние пероксинитрита на показатели $tg\beta 1$ -индуцированного эндотелиально-мезенхимального перехода в первичных культурах эндотелиоцитов *in vitro* / Н.Д. Мжаванадзе [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2026. – Т. 29, №. 1. – С. 109-118. (соавт. Стрельникова Е.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Абаленихина Ю.В., Короткова Н.В.)

4. Влияние пероксинитрита на показатели эндотелиально-мезенхимального перехода в первичных культурах эндотелиоцитов *in vitro* / Е.А. Стрельникова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2026. – Т. 181, № 2. – С. 163-167. (соавт. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Абаленихина Ю.В., Короткова Н.В.).

5. Патент № 2848736. Российская Федерация, МПК А61В 5/00 С12N 5/00 Способ моделирования эндотелиально-мезенхимального перехода в первичной культуре эндотелиоцитов HUVEC. заявка № 2025108257: заявл. 03.04.2025: опубл.

21.10.2025 / ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Стрельникова Е.А., Мжаванадзе Н.Д., Абаленихина Ю.В., Короткова Н.В.

6. Патент № 2855781. Российская Федерация, МПК G01N 33/48 A61B 5/00 C12N 5/00 Способ моделирования нитрозативного стресса в первичной культуре эндотелиоцитов. заявка № 2025111100: заявл. 28.04.2025: опубл. 02.02.2026 / ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Стрельникова Е.А., Мжаванадзе Н.Д., Абаленихина Ю.В., Короткова Н.В., Назимова Е.Ю., Калинина А.Р.

Диссертация «Изучение влияния индуктора нитрозативного стресса пероксинитрита на эндотелиально-мезенхимальный переход в первичной культуре эндотелиоцитов *in vitro*» Стрельниковой Екатерины Андреевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Заключение принято на межкафедральном заседании кафедр: фармакологии; биологической химии; сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики; междисциплинарного научно-образовательного лабораторного центра ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Присутствовало на заседании профессорско-преподавательского состава 11 человек. Результаты голосования: «за» – 11 человек; «против» – нет; «воздержалось» – нет (протокол № 1 от 19 июня 2026 года).

Председатель межкафедрального заседания:
заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

Якушева Елена Николаевна

Подпись д.м.н., профессора Якушевой Е.Н. заверяю:
проректор по научной работе и инновационному развитию
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор



Сучков Игорь Александрович