

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА  
Д 001.001.XX (24.1.184.01) НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО  
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ  
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И  
КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ  
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 22 июня 2023 года № 5

О присуждении Сметаненко Екатерине Александровне, гражданке РФ,  
ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация **«ПЛАЦЕНТАРНЫЙ ФАКТОР РОСТА В РЕГУЛЯЦИИ Т-  
КЛЕТОЧНЫХ ФУНКЦИЙ И ЭКСПРЕССИИ ИНГИБИТОРНЫХ  
РЕЦЕПТОРОВ»** по специальности 3.2.7 – «Аллергология и иммунология»  
принята к защите 12 апреля 2023 года, протокол № 2 диссертационным  
советом Д 001.001.XX (24.1.184.01) на базе Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения «Научно- исследовательский институт  
фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ), почтовый  
индекс 630099, адрес организации: г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, дом 14,  
действующего на основании приказа Минобрнауки России № 714 от  
02.11.2012 года.

Сметаненко Екатерина Александровна, 1991 года рождения, окончила в  
2014 году Новосибирский национальный исследовательский государственный  
университет (НГУ) по специальности «Лечебное дело». С 2014 по 2016 год  
проходила обучение в ординатуре Новосибирского национального  
исследовательского государственного университета (НГУ) по специальности  
«акушерство и гинекология». С 2016 года работала врачом акушером-

гинекологом в родовом отделении ГБУЗ НСО ГКБ №1 г. Новосибирска, с 2019 года руководит структурным подразделением в ГБУЗ НСО «БЦГБ» (г. Бердск) в должности врача-акушера-гинеколога заведующего отделением акушерской патологии беременности. С 2021 года является заместителем главного врача по клинко-экспертной работе в ГБУЗ НСО «БЦГБ». С 2017 по 2022 год проходила обучение в заочной аспирантуре ФГБНУ "Научно-исследовательский Институт Фундаментальной и клинической иммунологии" (НИИФКИ).

Диссертация выполнена в лаборатории Клеточной иммунотерапии НИИФКИ.

**Научный руководитель** — д.м.н., проф., член-корр. РАН, заведующий лабораторией Клеточной иммунотерапии ФГБНУ НИИФКИ Черных Елена Рэмовна

#### **Официальные оппоненты:**

**Савченко Андрей Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной физиологии и патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «КНЦ СО РАН» обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера» (г. Красноярск);

**Повещенко Ольга Владимировна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией клеточных технологий «Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии», филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии генетики» Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Новосибирск).

**Ведущая организация** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской



Федерации (ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России) г. Иваново, в своем положительном отзыве, составленном и подписанном доктором медицинских наук, профессором, заслуженным врачом РФ, заведующей лабораторией клинической иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова Министерства здравоохранения Российской Федерации" Сотниковой Натальей Юрьевной и утвержденном директором ФГБУ "Ивановский НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова» МЗ РФ доктором медицинских наук, профессором Анной Ивановной Малышкиной, указано, что диссертационная работа Сметаненко Екатерины Александровны является научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований, решены задачи, важные для клинической иммунологии, а именно, охарактеризовано влияние PlGF на пролификацию, продукцию IL-10, апоптоз и экспрессию ингибиторных рецепторов (PD-1, CTLA-4, Tim-3) субпопуляциями CD4 и CD8 Т-клеток в культуре *in vitro*, а также оценена экспрессии ингибиторных рецепторов на Т-клетках при неосложненной беременности и преэклампсии, кардинально различающихся по уровню PlGF и функционированию иммунной системы. Практическая значимость работы заключается в установлении факторов (коморбидность, срок гестации), ассоциированных с особенностями экспрессии ингибиторных рецепторов на периферических Т-клетках беременных во второй половине гестации. Кроме того, выявление различий в экспрессии и коэкспрессии Т-клетками молекул PD-1, CTLA-4, Tim-3 при неосложненной беременности и преэклампсии (ПЭ) является основанием для исследования прогностической значимости указанных параметров в качестве новых биомаркеров иммунной адаптации и предикторов развития гестационных осложнений. Принципиальных замечаний в работе нет.

Диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, в редакции от 01.10.2018 г. с изменениями от 11.09.21 г, № 335), а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. «Аллергология и иммунология».

По теме диссертации опубликовано 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ, в том числе одна статья в журнале, индексируемом в базе WoS (Q1):

1. Ташкина Е.А., Леплина О.Ю., Баторов Е.В., Останин А.А., Пасман Н.М. Экспрессия рецепторов к сосудисто-эндотелиальному фактору роста-1 (VEGFR-1) и их роль в регуляции пролиферации Т-лимфоцитов // Российский иммунологический журнал. 2019; Т. 13(22), № 2.- С. 942-944. ИФ РИНЦ 0,5122.

2. Сметаненко Е.А., Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Пасман Н.М., Останин А.А., Черных Е.Р. Фактор роста плаценты модулирует ответ активированных *in vitro* Т-клеток // Бюллетень сибирской медицины. – 2020, Т. 19, № 4, С. 158-166. WoS ИФ РИНЦ 0,313 doi: 10.20538/1682-0363-2020-4-158-166

3. Leplina O., Smetanenko E., Tikhonova M., Batorov E., Tyrinova T., Pasman N., Ostanin A., Chernykh E.. Binding of the placental growth factor to VEGF receptor type 1 modulates human T cell functions // J of Leukocyte boil. 2020 DOI: 10.1002/JLB.2A0420-723RR

4. Сметаненко Е.А., Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Пасман Н.М., Останин А.А., Черных Е.Р. Фактор роста плаценты модулирует ответ активированных *in vitro* Т-клеток // Бюллетень сибирской медицины. – 2020, Т. 19, № 4, С. 158-166. WoS ИФ РИНЦ 0,313 doi: 10.20538/1682-0363-2020-4-158-166

5. Сметаненко Е.А., Хонина Н.А., Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Баторов Е.В., Пасман Н.М., Черных Е.Р. Экспрессия ингибиторных рецепторов (PD-1-, CTLA-4- и Tim-3) периферическими Т-клетками при беременности // Бюллетень сибирской медицины. – 2022.- Том 21, № 3.- С. 87-95

Все основные результаты, представленные на защиту, опубликованы в оригинальных статьях в рецензируемых изданиях. Основные



экспериментальные результаты получены при непосредственном участии автора, статистическая обработка результатов выполнена автором лично. Представление результатов, в виде публикаций, выполнены соискателем лично.

На автореферат поступило 2 отзыва от:

1. Ведущего научного сотрудника лаборатории иммунологии воспаления Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской Академии Наук», заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора, Зурочка Александра Владимировича;
2. Главного научного сотрудника отдела лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения "Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, доктора медицинских наук, профессора, Калининой Наталии Михайловны.

Во всех отзывах отмечается высокая актуальность темы диссертационного исследования, научная и практическая значимость, высокий методический уровень, адекватный подход к достижению поставленной цели. Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России) г. Иваново, является одним из ведущих научно-исследовательских институтов России, осуществляющих комплексное решение фундаментальных и практических проблем современной иммунологии и много исследований посвящено

иммунологическим изменениям во время беременности. Указанное направление отражено в многочисленных публикациях научных сотрудников.

**Официальными оппонентами стали:**

**1. Савченко Андрей Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной физиологии и патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «КНЦ СО РАН» обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера» (г. Красноярск);

**2. Повещенко Ольга Владимировна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией клеточных технологий «Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии», филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии генетики» Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Новосибирск).

Выбор официальных оппонентов основывался на специфике их научной деятельности, схожей с темой диссертации, которая подтверждается многочисленными научными статьями.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**Доказано**, что PlGF в широком диапазоне доз подавляет пролиферацию активированных Т-клеток, включая CD4 и CD8 Т-лимфоциты здоровых доноров. При этом супрессорный эффект фактора на пролиферацию Т-клеток отменяется при блокировании рецептора к VEGF 1-го, но не 2-го типа.

**Выявлено**, что PlGF в культурах aCD3-активированных МНК здоровых доноров повышает продукцию IL-10 в субпопуляциях CD4 и CD8 Т-лимфоцитов и уровень апоптоза CD8 Т-клеток, а также усиливает на Т-клетках экспрессию PD-1, CTLA-4 и в наибольшей степени - Tim-3.



**Установлено**, что беременные во второй половине неосложненной гестации в сравнении с фертильными небеременными характеризуются повышенным содержанием Т-клеток, экспрессирующих (CD4+Tim-3+, CD8+PD-1+) и ко-экспрессирующих (CD4+ PD-1+Tim-3+ и CD8+PD-1+Tim-3+) ингибиторные рецепторы. Увеличение CD4+Tim-3+ и CD8+PD-1+ Т-клеток регистрируется независимо от коморбидных заболеваний, однако наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии влияет на характер экспрессии Т-клетками ингибиторных рецепторов, в частности, ассоциировано с более выраженным увеличением CD8+PD-1+ клеток и меньшим содержанием CD8+Tim3+ лимфоцитов.

**Впервые продемонстрировано**, что относительное содержание периферических CD8+PD-1+ и CD4+Tim-3+ клеток у беременных во второй половине гестации прямо коррелирует с концентрацией PlGF в сыворотке крови и достоверно выше в группе с высоким уровнем PlGF (неосложненная беременность), чем у беременных с низким уровнем фактора (беременные с преэклампсией).

**Установлено**, что наиболее выраженное снижение доли CD4+Tim-3+ и CD8+PD-1+ клеток характерно для умеренной ПЭ, а отсутствие возрастания PD-1+Tim-3+Т-лимфоцитов и возрастание CD4+CTLA-4+ Т-клеток – для тяжелой ПЭ. В свою очередь, отличительной особенностью ранней ПЭ является снижение доли CD8+CTLA-4+ клеток в комбинации с возрастанием CD4+CTLA-4+ клеток, а поздней ПЭ – уменьшение CD4+PD-1+ клеток и более выраженное снижение CD4+Tim-3+ клеток.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем**, что в ходе работы установлены и охарактеризованы новые иммуномодулирующие свойства PlGF в отношении активированных Т-клеток, раскрыты закономерности экспрессии VEGFR-1 Т-клетками и продемонстрирована

роль PlGF/VEGFR-1 сигналинга в модуляции функций активированных Т-лимфоцитов. Полученные данные о влиянии PlGF на экспрессию Т-клетками ингибиторных рецепторов также расширяют представления о молекулярных механизмах иммуносупрессии, опосредованной ангиогенными факторами. Изменения в экспрессии ингибиторных рецепторов на периферических Т-клетках у беременных с сопутствующей экстрагенитальной патологией свидетельствуют о влиянии коморбидных заболеваний на перестройку иммунной системы при гестации. Выявленная сопряженность между экспрессией ингибиторных рецепторов и тяжестью ПЭ, а также сроками манифестации данного осложнения свидетельствуют о вовлечении указанных молекул в патогенез ПЭ и иммунопатогенетической разнородности ранней и поздней ПЭ.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что в ходе работы установлено что коморбидный статус и срок гестации влияют на особенности экспрессии ингибиторных рецепторов на периферических Т-клетках беременных во второй половине гестации. Кроме того, выявление различий в экспрессии и коэкспрессии молекул PD-1, CTLA-4- и Tim-3 Т-клетками у беременных с неосложненной гестацией и ПЭ являются основанием для исследования прогностической значимости указанных параметров в качестве новых биомаркеров иммунной адаптации и предикторов развития гестационных осложнений.**

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

Достоверность полученных результатов подтверждается адекватным алгоритмом работы (сочетающим исследования иммуномодулирующих эффектов в культурах активированных Т-клеток *in vitro* и изучение свойств



Т-клеток *ex vivo*); достаточной выборкой исследования, применением современных иммунологических методов и адекватных методов статистической обработки. Основные положения работы представлены и обсуждены на российских и международных конгрессах. Автор участвовал в разработке дизайна исследования, формировании критериев включения и исключения, создании и заполнении регистрационных карт, анализе медицинской документации. Результаты иммунологических исследований, представленные в работе, получены при непосредственном участии автора на базе лаборатории клеточной иммунотерапии НИИФКИ. Автором лично проведена статистическая обработка результатов и интерпретация экспериментальных данных.

**Личный вклад соискателя** состоит в непосредственном участии в получении исходных данных и экспериментальной работе. Автором был проведен анализ имеющейся научной информации по теме исследования. Экспериментальная работа выполнена при непосредственном участии автора. Статистическая обработка и интерпретация экспериментальных данных проведена автором лично. Научные положения и выводы, сделанные в диссертационной работе, сформулированы автором. Подготовка основных публикаций, отражающих результаты диссертационного исследования, проведена лично автором или при непосредственном его участии.

Диссертационная работа Сметаненко Екатерины Александровны на тему **«Плацентарный фактор роста в регуляции Т-клеточных функций и экспрессии ингибиторных рецепторов»** по актуальности избранной темы, методическому уровню, поставленным задачам, новизне и значимости полученных результатов, обоснованности научных выводов полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук в п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской

Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 01.10.2018г. с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 11.09.21 г. № 335).

На заседании 22 июня 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Сметаненко Е.А. ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. «Аллергология и иммунология».

Заседание диссертационного совета Д 001.001.XX (24.1.184.01) проходило в очном режиме с присутствием – 14 человек из 17 человек, входящих в состав диссертационного совета.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 7 докторов наук по профилю рассматриваемой работы, по специальности 3.2.7. - «Аллергология и иммунология», участвовавших в заседании, из 17 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени -14, против присуждения учёной степени - 0, воздержались – 0.

Председатель диссертационного  
совета Д 001.001.XX (24.1.184.01),  
акад. РАН, проф., д-р мед.наук

Козлов Владимир  
Александрович

ученый секретарь диссертационного  
совета Д 001.001.XX (24.1.184.01),  
канд. биол. наук

Облеухова Ирина  
Александровна

22 июня 2023 года.

