

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Демьяненко Светланы Викторовны

«СИГНАЛЬНЫЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

ПОВРЕЖДЕНИЯ И ЗАЩИТЫ МОЗГА ПОСЛЕ

ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА»,

представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук

по специальностям 1.5.4. (03.01.04) – Биохимия

и 3.3.3. (14.03.03) – Патологическая физиология

Актуальность диссертационного исследования.

Диссертационная работа С.В. Демьяненко посвящена актуальной проблеме разработки новых подходов к терапии ишемии головного мозга и ишемического инсульта. Во всем мире и в нашей стране инсульт головного мозга остается одной из самых злободневных проблем здравоохранения, так как приводит к значительному количеству смертей и инвалидизации многих перенесших его пациентов. Несмотря на большие усилия научного и медицинского сообщества, направленные на совершенствование методов лечения острой ишемии головного мозга, единственным эффективным методом в настоящее время остается тромболитическая терапия, время применения которой ограничено непродолжительным «терапевтическим окном». Постинсультная реабилитация пока далеко не всегда эффективна.

Одним из перспективных направлений совершенствования противоинсультной терапии является разработка технологий нейропротекции, что требует углубления знаний о патогенезе инсульта в его развитии, в том числе углубленного изучения происходящих при ишемии мозга молекулярных событий. Именно в этом направлении и выполнена диссертационная работа С.В. Демьяненко, которая поставила перед собой задачу исследовать вызванные ишемией процессы в их развитии с тем, чтобы понять, от чего зависит исход этих процессов, который бывает двояким – это либо гибель и дегенерация ткани, либо переживание острого периода и постепенное восстановление. Соискательница исследовала происходящие при ишемии мозга события не только в их динамике, но и привязывая их к

различающимся по степени повреждения зонам ткани мозга, таким как зона инфаркта, пенумбра и более удаленные от очага инфаркта участки. Работа также включает исследование того, почему уже найденные нейропротекторы, показавшие активность *ин витро* и в экспериментах на животных, оказались неэффективными при клинических исследованиях. Все сказанное показывает актуальность исследований С.В.Демьяненко.

Научная значимость и новизна работы.

Диссертационная работа С.В.Демьяненко представляет собой одновременно фундаментальное исследование, позволившее получить новые данные в области фундаментальной биомедицины, и исследование, открывающее возможность разработки подходов к патогенетической терапии. Идея работы заключается в использовании фототромбоза, малоинвазивной модели ишемического инсульта, для получения обширной зоны пенумбры, проведении протеомного анализа ткани пенумбры в остром и восстановительном периоде, сравнении с результатами для неповрежденной ткани, выявлении белков, потенциально имеющих отношение к развитию повреждения или защите от него и оценке возможности использования ингибирования или усиления активности этих белков для достижения нейропротекции. Сильной стороной диссертации является постановка и частичное решение вопроса об ишемическом прекодиционировании (ИПК), т.е. воспитании, как пишет соискательница, «устойчивости мозга к тяжелому ишемическому повреждению с помощью мягкого прекодиционирующего стимула, недостаточного для необратимого повреждения ткани, но способного инициировать защитную реакцию - ишемическую толерантность (ИТ)».

Соискательнице удалось получить целый ряд новых результатов. Впервые был проведен столь подробный протеомный анализ ткани пенумбры, в результате которого было получено большое количество новых результатов, касающихся взаимосвязанных процессов дегенерации и восстановления ткани. В частности, было показано, что в пенумбре одновременно экспрессируются белки, имеющие отношение к инициации, развитию, регуляции и ингибированию апоптоза. Получены данные об экспрессии белков цитоскелета и различных ферментов. В зоне пенумбры происходило изменение процессов синаптической передачи, активировались серотонинергические и ГАМК-ергические и подавлялись дофаминергические процессы. Получены очень интересные данные о происходящих в пенумбре

эпигенетических изменениях. Показано, что мягкий фототромбоз может рассматриваться как состояние, иницирующее ишемическую толерантность.

Обоснованность сформулированных научных положений и выводов.

С.В.Демьяненко сформулировала 9 положений, выносимых на защиту. Сформулированные научные положения получены в ходе исследований с использованием междисциплинарных подходов, совмещающих работы на экспериментальных животных с современными высокоразрешающими методами обработки полученного материала. Все научные положения и выводы, сформулированные в диссертационной работе, логически вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленной цели и задачам.

Научные положения не ограничиваются результатами и выводами, касающимся ишемического поражения нервной ткани, а представляют собой фундаментальные обобщения, имеющие общебиологическое значение. Таким образом, степень обоснованности и значимости научных положений и выводов диссертации С.В. Демьяненко не вызывает сомнений.

Достоверность полученных результатов и полнота их изложения в автореферате и публикациях.

Достоверность полученных автором диссертации результатов не вызывает сомнения, так как они были получены с помощью валидированных методов в условиях современной лаборатории и в коллаборации. Статистическая обработка данных проведена во всех случаях и грамотно.

Полученные при выполнении диссертационной работы результаты, а также выдвигаемые научные положения, выводы и гипотезы автора полностью отражены в автореферате и публикациях в рецензируемых научных журналах и доложены на престижных научных конференциях.

Личный вклад автора диссертационной работы.

С.В.Демьяненко лично, своими руками выполнила большую часть экспериментов или принимала непосредственное участие в их выполнении. Она также самостоятельно обрабатывала или принимала участие в обработке экспериментальных данных, обобщала полученные данные, делала выводы, формулировала научные положения и гипотезы и писала диссертационную работу.

Структура диссертационной работы, ее внутреннее единство. Соответствие полученных результатов поставленной цели и задачам.

Структура диссертационной работы довольно традиционная. Диссертация изложена на 307 страницах. Она содержит Введение, главу

«Обзор литературы», главу «Материалы и методы исследования», три главы, описывающих результаты работы, Заключение, Выводов, Практических рекомендаций, раздела «Перспективы дальнейшего развития темы», Приложения, Списка сокращений и Списка литературы. Названия разделов полностью отражают содержание. Список литературы содержит 382 ссылки.

Соответствие полученных С.В.Демьяненко при выполнении диссертационной работы результатов паспортам специальностей.

Диссертационная работа С.В.Демьяненко полностью соответствует паспортам специальностей, по которым соискательница защищается - 1.5.4. (03.01.04) – биохимия и 3.3.3. (14.03.03) – патологическая физиология, так как в ней получены фундаментальные результаты и практические рекомендации, касающиеся как молекулярных событий, происходящих в мозге при ишемии, так и патогенеза ишемического инсульта.

Замечания и рекомендации.

Серьезных замечаний к работе нет, но хотелось бы обсудить, в какой степени выявленные закономерности являются специфическими для модели фототромботического инсульта или они имеют более общий характер.

Заключение.

Таким образом, диссертационная работа С.В.Демьяненко является самостоятельным законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, которые могут быть положены в основу нового подхода к изучению патогенеза ишемического инсульта, а также в основу разработки новых методов лечения и реабилитации, что можно квалифицировать как новое крупное достижение в развитии перспективного направления научного поиска на стыке биохимии и патологической физиологии.

На основании всего изложенного можно заключить, что диссертация Демьяненко Светланы Викторовны «Сигнальные и эпигенетические процессы повреждения и защиты мозга после ишемического инсульта» представляет собой научно-квалификационную работу, полностью соответствующую критериям, установленным п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 и

№ 748 от 02.08.2016), а автор работы С.В.Демьяненко заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.4. (03.01.04) – биохимия и 3.3.3. (14.03.03) – патологическая физиология.

Официальный оппонент:

Доктор Биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клеточной биологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича

119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр.8

Тел.: +7-903-509-82-21

Email kyarygin@ibmc.msk.ru

Константин Никитич Ярыгин

Москва

14.09.2021 г.

Подпись руководителя лаборатории клеточной биологии НИИ биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича заверяю:

Подпись Ярыгин К.Н.
заверяю
Ученый секретарь ИБМХ к.х.н. Карпова Е.А.