

Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации (Минобрнауки
России)

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИНЦ РАН)**

194064 Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., 4
тел. (812) 297-18-34, факс: (812) 297-35-41,
эл. адрес: cellbio@incras.ru; <http://www.incras.ru/>
ИНН 7802030531, КПП 780201001

15.09.2021 № 12316-062-312
На № _____

УТВЕРЖДАЮ:

Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Институт цитологии
Российской академии наук

д.б.н., член-корр. РАН

Томилин А.Н.

« 15 » 09 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Демьяненко Светланы Викторовны «Сигнальные и эпигенетические процессы повреждения и защиты мозга после ишемического инсульта», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.4. (03.01.04) – Биохимия и 14.03.03 – Патологическая физиология.

**Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими
отраслями науки и практической деятельности**

Диссертационная работа Демьяненко Светланы Викторовны «Сигнальные и эпигенетические процессы повреждения и защиты мозга после ишемического инсульта» посвящена актуальной проблеме современного здравоохранения – изучению внутриклеточных механизмов ишемического повреждения и восстановления мозга с целью повышения эффективности терапии инсульта.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инсульт занимает второе место в мире среди причин смертности. Ежегодно показатель смертности от инсульта составляет более 5 млн человек. Более 70% от общего

числа острых нарушений мозгового кровообращения составляет ишемический инсульт. В острый период инсульта смертность достигает 35%, а в течение года после возникновения заболевания умирают ещё 10-15% больных. У порядка 80% выживших после инсульта остаются различные неврологические проблемы, ведущие к инвалидности. Благодаря созданию современной службы экстренной специализированной медицинской помощи, в которую входят более 500 сосудистых центров, смертность от инсульта последние годы в Российской Федерации снижается. Однако увеличение частоты инсультов у молодых людей и рост доли пожилого населения, а также инвалидизация среди выживших после инсульта пациентов обуславливает высокий экономический и социальный ущерб от этого заболевания.

Несмотря на то, что механизмы ишемической гибели клеток мозга находятся в центре многочисленных исследований и испытано множество потенциальных лекарственных препаратов, пока не найдены эффективные нейропротекторы для терапии инсульта. Поэтому для разработки новых подходов к лечению последствий ишемического инсульта необходимо более глубокое исследование процессов внутриклеточной регуляции, лежащих в основе механизмов нейродегенерации и нейропротекции, чему и посвящена диссертационная работа С.В.Демьяненко.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Для комплексного решения поставленных задач автором выполнен анализ экспрессии сотен сигнальных, нейрональных и белков эпигенетической регуляции, участвующих в обеспечении ответа клеток мозга на ишемию. Для достижения сопоставимости полученных результатов все эксперименты выполнены на моделях ишемии, основанных на принципе фотохимического повреждения клеток, две из которых, модель фототромботического инфаркта

мозга с расширенной пенумброй и модель фокально-фокальной ишемической толерантности на основе фототромбоза, предложены автором впервые.

Научную новизну представляют схемы участия сигнальных и эпигенетических белков в реакции ткани коры головного мозга на ишемию и формирование ишемической толерантности. Эти белки принадлежат к разным клеточным подсистемам: внутриклеточные сигнальные белки, про- и противоапоптотические белки, регуляторы клеточного цикла, метаболизма и клеточной защиты, участники межклеточных взаимодействий и адгезии клеток, белки цитоскелета, везикулярного транспорта, биосинтеза нейромедиаторов и синаптической передачи и т.д.; многие из них рассматриваются впервые в контексте ишемического инсульта и ишемического preconditionирования.

На основе полученных данных удалось определить потенциальные нейропротекторные препараты (ингибиторы выявленных белков или другие нейропротекторы, такие как белок теплового шока 70), защищающие нейроны и глиальные клетки мозга. Показан нейропротекторный эффект ингибитора протеинкиназы LIMK2, участвующей в регуляции активности кофилина, селективных ингибиторов деацетилаз гистонов второго и шестого типа, а также экзогенного белка теплового шока 70.

Достоверность результатов и обоснованность выводов

Научные положения, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении значительного объема материала, полученного с применением комплекса современных морфологических, биохимических и физиологических методов, обеспечивающих подтверждение достоверности и воспроизводимости полученных результатов. Выводы аргументированы и обоснованы, о чем свидетельствуют публикация результатов диссертационного исследования в международных журналах высокого уровня.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные в результате проведенных фундаментальных исследований выводы диссертационной работы представляют несомненный интерес для трансляционной медицины и могут способствовать разработке препаратов направленного действия для так называемой «коктейльной» терапии инсульта. Предложенные автором животные модели ишемического повреждения могут быть полезны при исследовании инсульта.

Работа по содержанию, цели, задачам, методам и полученным результатам отвечает:

- паспорту специальности 1.5.4. (03.01.04) – Биохимия и соответствует области исследования специальности, а именно пунктам 1, 5, 10 и 11.

- паспорту специальности 14.03.03 – Патологическая физиология и соответствует области исследования специальности, а именно пунктам 2, 3, 9 и 10.

Диссертация прошла обсуждение на 19 российских и международных конференциях.

Исследования поддержаны 2 грантами Российского фонда фундаментальных исследований и 2 грантами Российского научного фонда.

Личный вклад автора

Демьяненко Светланой Викторовной лично были определены цель и задачи исследования, методические подходы к их выполнению. Автором лично проведены все операции на животных. Демьяненко Светлана Викторовна непосредственно участвовала в обучении аспирантов и молодых ученых методам исследования и в проведении экспериментов на всех этапах исследования. Автор самостоятельно проанализировала литературу по тематике проблемы, получила, обработала и обобщила полученные данные.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты работы могут быть использованы в исследованиях лабораторий биомедицинского профиля. Концептуальные схемы сигнальных и эпигенетических процессов в клетках мозга после ишемии могут быть использованы в курсах лекций по биохимии патофизиологии, неврологии клеточной биологии и цитологии. Дальнейшее исследование нейропротекторных препаратов, обозначенных в диссертационной работе, в перспективе позволят создать новые лекарственные формы для длительной терапии инсульта,

Результаты диссертационной работы были внедрены в учебный процесс кафедры биохимии и микробиологии Академии биологии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», кафедры общей и клинической биохимии №2 ФГБОУ ВО МЗ «Ростовский государственный медицинский университет», факультета «Биоинженерия и ветеринарная медицина» ФГБОУ ВО «Донской государственный технический университет», а также в научно-исследовательскую деятельность «Студенческой научно-исследовательской лаборатории новых биопрепаратов» Академии биологии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации и автореферата

Диссертантом проделана огромная работа по анализу изменений ткани мозга на клеточном и молекулярном уровня при инсульте; важно то, что автор четко разделила негативные эффекты ишемии и характеристики восстановления. Однако, в обсуждении и в выводах, эти важные данные подробно не проанализированы, и, хотя принципиальной ошибки в данном упущении нет, хочется получить комментарии авторов по поводу данной части своих же

результатов. Имеется также небольшое количество замечаний к содержанию и оформлению работы

1. На странице 29 диссертации: рисунок 1 хотелось бы видеть в более высоком качестве, так как возникает проблема прочтения надписей на рисунке. Замечание носит лишь рекомендательный характер.
2. Опечатка на странице 64: «...делали с помощью на ротационном микротоме...»
3. Список сокращений на странице 259 не соответствует реальному количеству сокращений по тексту диссертации, однако допускаем, что это связано с большим количеством сокращений и автор указал лишь основные, которые отражают суть работы.
4. По тексту в нескольких местах имеются лишние пробелы между символами. Однако, данное замечание не носит системный характер и не должно учитываться при оценке.
5. На странице 17 в первом абзаце подзаголовка «Экспериментальные модели инсульта» слишком часто употребляется термин «инсульт», иногда по 2 раза в одном предложении, что плохо воспринимается на слух при чтении. Возможно, стоит заменить термин на «при данном состоянии», «патологии» и т. д.
6. В разделе «Материалы и методы» подзаголовок «Эксперименты на животных» (страница 61) два первых предложения начинаются с одинаковой фразы «Исследования проводились....».
7. В разделе «Материалы и методы» не везде при описании протоколов исследования используется одно и то же время. Для лучшего восприятия смысла текста рекомендуется вести описание в одном времени и перескакивать с одного времени на другое. Однако это никак не нарушает логически-смысловую организацию текста диссертации.

Вышеизложенные замечания не снижают общей высокой оценки работы. В автореферате полностью отражены основные положения диссертации. Имеется

полное соответствие текста диссертации основным требованиям Высшей аттестационной комиссии.

Заключение

Диссертационная работа Демьяненко Светланы Викторовны на тему «Сигнальные и эпигенетические процессы повреждения и защиты мозга после ишемического инсульта», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук является законченным (в рамках поставленных задач) научно-квалификационным исследованием, в котором на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области важнейшей научно-практической проблемы повышения эффективности нейропротекторной терапии инсульта. Дальнейшее развитие и внедрение результатов исследования будет способствовать улучшению восстановления после ишемического инсульта, снижению инвалидности после инсульта, а соответственно и связанных с этим затрат на лечение и реабилитацию.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и научно-практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа полностью отвечает требованиям п.9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от 2.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., №1168 от 01.10.2018г.) предъявляемым к докторским диссертациям, а соискатель, заслуживает присвоения ученой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.4. (03.01.04) – Биохимия и 14.03.03 – Патологическая физиология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Демьяненко Светланы Викторовной обсужден и утвержден на семинаре Отдела молекулярных и клеточных взаимодействий ИИЦ РАН (протокол N 7 от 6 сентября 2021г).

д.б.н., главный научный сотрудник
Лаборатории защитных механизмов клетки
Отдела молекулярных и клеточных взаимодействий
ИИЦ РАН, эл.адрес: margulis@incras.ru

Б.А.Маргулис

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт цитологии» Российской академии наук 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий проспект, д. 4, тел +7 (812) 297-18-29, эл. адрес: cellbio@incras.ru

Подпись Маргулиса Бориса Александровича заверяю:

Ученый секретарь ИИЦ РАН



И.И.Тюряева