

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д.208.072.05 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 14.06.2022 г. № 4

О присуждении Ивановой Анне Евгеньевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Особенности влияния провоспалительных факторов на функциональное состояние астроцитов» по специальности 03.03.01 – физиология принята к защите 11.04.2022г. протокол № 3 диссертационным советом Д 208.072.05 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ №105/нк от 11.04.2012 г.), адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель Иванова Анна Евгеньевна, 1991 года рождения, в 2013 г. окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» по специальности «физиология».

В период подготовки диссертации Иванова Анна Евгеньевна работала в должности научного сотрудника в научно-исследовательской лаборатории электрофизиологии научно-исследовательского института трансляционной медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный

исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В настоящее время Иванова Анна Евгеньевна работает инженером-исследователем группы экспрессии белковых факторов роста и дифференцировки отдела пептидно-белковых технологий Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук.

Диссертация выполнена в научно-исследовательской лаборатории электрофизиологии научно-исследовательского института трансляционной медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Горбачева Любовь Руфэлевна - доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры физиологии медико-биологического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Степаничев Михаил Юрьевич - доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональной биохимии нервной системы Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук. Представлен положительный отзыв, содержащий замечания, которые носят рекомендательный или редакционный характер и не снижают качества проделанной автором работы.

Силачѐв Денис Николаевич - доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии двигательных систем Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». Представлен положительный отзыв, который содержит ряд замечаний, не умаляющих высокой научной значимости и практической ценности полученных результатов и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы. В отзыве содержатся вопросы, на которые в ходе дискуссии были даны исчерпывающие ответы.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН, г. Черноголовка), в своем положительном заключении, подписанном доктором химических наук Шевцовой Еленой Феофановной – главным научным сотрудником лаборатории биомолекулярного скрининга Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, и утвержденном доктором химических наук, профессором Лермонтовым Сергеем Андреевичем, и.о. директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук (протокол № 1 от 30 апреля 2022 г.), указала, что диссертационная работа Ивановой Аниы Евгеньевны «Особенности влияния провоспалительных факторов на функциональное состояние астроцитов», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора биологических наук, доцента Горбачевой Любовь Руфэльеvны, в которой решена актуальная задача – охарактеризованы особенности морфофункционального состояния астроглиальных клеток

головного мозга в условиях патологического воздействия и воспаления, что имеет существенное значение для специальности 03.03.01 – Физиология.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Ивановой Анны Евгеньевны полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденном постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., № 426 от 21.03.2021г.), а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология. В отзыве ведущей организации содержатся замечания, которые не носят принципиального характера и не умаляют значимости диссертационного исследования. В отзыве содержатся вопросы, на которые в ходе дискуссии были даны исчерпывающие ответы.

Соискатель имеет 14 опубликованных работ по теме диссертации, из них 5 научных статей в журналах, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ и индексируются базами данных WoS и/или Scopus, и 9 тезисов в сборниках материалов научных конференций. Публикации посвящены исследованию влияния ишемии и факторов, ассоциированных с ишемией, на воспалительную активацию астроцитов. Экспериментальные исследования и написание части статей и тезисов осуществлены лично соискателем. Общий объем научных статей составил 2,84 печатных листов и содержит 85% авторского вклада. Оригинальность работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет 94,02%.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Иванова, А.Е. Влияние тромбина на культивируемые астроциты крысы, подвергнутые кислородно-глюкозной депривации / Е.А. Абрамов, А.Е. Иванова, Э.Б. Дашинимасев, А.Г. Камкин, Л.Р. Горбачева // Биологические мембраны. – 2022. - Т. 39. - № 1. - С. 18-27. DOI: 10.31857/S0233475522010042.

2. Ivanova, A.E. The influence of b-arrestin-2 gene knockout in mice on survival of cultured astrocytes exposed to thrombin and on the cerebral thrombosis aftereffects in vivo / M.D. Galkov, A.E. Ivanova, M.V. Gulyaev, E.V. Kiseleva, I.G. Savinkova, L.R. Gorbacheva // *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*. - 2020. - Vol. 14. - № 1. - P. 17–23. DOI: 10.1134/S1990747819060060.

3. Иванова, А.Е. Оценка влияния нокаута гена β -аррестина-2 у мышей на выживаемость культивируемых астроцитов при токсическом действии тромбина и последствия тромбоза головного мозга / М.Д. Галков, А.Е. Иванова, М.В. Гуляев, Е.В. Киселева, И.Г. Савинкова, Л.Р. Горбачева // *Биологические мембраны*. – 2019. - Т. 36. - № 6. - С. 400-408. DOI: 10.1134/S0233475519060069.

4. Ivanova, A.E. Activated protein C and thrombin participate in the regulation of astrocyte functions / A.E. Ivanova, L.R. Gorbacheva, S.M. Strukova, V.G. Pinelis, G. Reiser // *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*. – 2014. – Vol. 8. - № 1. – P. 50–59. DOI: 10.1134/S1990747813050048.

5. Иванова, А.Е. Участие активированного протеина С и тромбина в регуляции функций астроцитов / А.Е. Иванова, Л.Р. Горбачёва, С.М. Струкова, В.Г. Пинелис, Г. Райзер // *Биологические мембраны*. - 2013. — Т. 30. - № 5-6. — С. 387–397. DOI: 10.7868/S0233475513050046.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Хаспекова Леонида Георгиевича – доктора биологических наук, главного научного сотрудника лаборатории нейробиологии и тканевой инженерии Института мозга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

Кошелева Владимира Борисовича – доктора биологических наук, профессора, заслуженного профессора МГУ, заведующего кафедрой физиологии и общей патологии Факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Дубынина Вячеслава Альбертовича – доктора биологических наук, профессора кафедры физиологии человека и животных биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Демьяненко Светланы Викторовны – доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника, заведующего лабораторией «Молекулярная нейробиология» Академии биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского Южного федерального университета.

Пинелиса Всеволода Григорьевича – доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника лаборатории нейробиологии и основ развития мозга Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Чистякова Дмитрия Викторовича – кандидата биологических наук, научного сотрудника отдела биокинетики Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Белан Дарьи Владимировны – кандидата биологических наук, научного сотрудника лаборатории сравнительной термофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук.

Отзывы на автореферат содержат высокую оценку актуальности представленного исследования, научной новизны, практической и теоретической значимости полученных результатов для развития физиологии. Отмечается, что диссертационная работа выполнена на высоком

квалификационном научном уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Отзывы положительные, критических замечаний не содержат. Отзыв Пинелиса В.Г. содержит ряд вопросов по материалам диссертации, не влияющих на научную и практическую значимость работы, на которые соискателем были даны исчерпывающие ответы.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор биологических наук Степаничев Михаил Юрьевич и доктор биологических наук Силачѳв Денис Николаевич ведущие специалисты в области физиологии и нейрофизиологии, известные своими работами по тематике, представленной к защите диссертации. Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук известен своими исследованиями и публикациями близкими по теме диссертации, способен оценить научную новизну и практическую значимость полученных результатов данной диссертации и дал свое согласие.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны и оптимизированы протоколы выделения и ведения первичных культур астроцитов, получаемых из коры мозга новорожденных крыс;

предложены и оптимизированы подходы к моделированию ишемического воздействия на астроциты в культуре;

доказано, что в условиях ишемического воздействия астроциты коры мозга крысы наиболее чувствительны к депривации кислорода, депривация глюкозы не оказывает значимого влияния на выживаемость астроцитов;

показано, что депривация кислорода и глюкозы в острый период после воздействия вызывает гибель астроцитов коры мозга крысы, а в отставленный период стимулирует пролиферацию и изменение актинового цитоскелета клеток, что может указывать на активацию астроглии;

доказано, что спектр эффектов тромбина на астроциты коры мозга крысы зависит от концентрации сериновой протеазы: тромбин в высоких физиологических концентрациях вызывает пролиферацию астроцитов, изменение морфологического состояния клеток, стимулирует экспрессию/секрецию факторов апоптоза и молекул воспаления (оксид азота, интерлейкин-6);

установлено, что бензоил-АТФ инициирует гибель астроцитов коры мозга крысы и стимулирует провоспалительную секрецию через активацию различных типов пуринаргических рецепторов;

показано, что липополисахарид вызывает пролиферацию астроцитов крысы, стимулирует экспрессию/секрецию клетками апоптотических и провоспалительных факторов;

обнаружено, что тромбин и бензоил-АТФ стимулируют активацию провоспалительного транскрипционного фактора NF-κB в астроцитах коры мозга крысы;

введено новое понимание ишемии как системного фактора, чьи эффекты могут быть обусловлены совокупностью воздействий отдельных провоспалительных факторов, высвобождающихся в результате ишемического повреждения.

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

разработаны и внедрены в учебную деятельность кафедры физиологии человека и животных биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» новые научные представления об особенностях функционирования астроцитов коры мозга крысы при воздействии провоспалительных факторов различной природы; в частности, результаты диссертационной работы используются при чтении спецкурса «Особенности

физиологии ЦНС в пре- и постнатальный периоды развития организма» и при проведении большого практикума «Практическая физиология ЦНС»;

результаты диссертации используются в научно-исследовательской деятельности научной группы по изучению механизмов регуляции процессов нейропротекции, нейрорепарации и воспаления регуляторными пептидами и протеазами лаборатории общей физиологии и регуляторных пептидов кафедры физиологии человека и животных биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;

материалы диссертации внедрены в научно-практическую деятельность научно-исследовательской лаборатории электрофизиологии НИИ трансляционной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации;

определены перспективы практического применения результатов;

представлены практические рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования, в частности отмечено, что полученные результаты расширяют фундаментальные представления об особенностях функционирования астроцитов в условиях воздействия разного типа провоспалительных факторов, ассоциированных с ишемией, что может обеспечить эффективный поиск и разработку цитопротекторов для облегчения состояния пациентов с поражениями мозга.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены с применением современных методов клеточной и молекулярной биологии, выполнены в достаточном объёме, отображены корректно и соответствуют фактическому объёму проведённых исследований;

теория о провоспалительной активации астроглии в условиях воздействия провоспалительных факторов согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;

идея исследовать функции астроцитов при ишемическом повреждении базируется на данных литературы, согласно которым астроциты могут неспецифически активироваться при воздействии патологического стимула;

использованы корректные методики статистического анализа результатов и сбора литературных данных, статистический анализ и графическое представление полученных данных выполнены в специализированной программе GraphPad Prism;

установлено, что полученные в диссертации результаты согласуются и существенно дополняют современные научные данные о функционировании астроглии в условиях ишемии и при воздействии спектра провоспалительных факторов.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах проведения научно-практического исследования. Автор принимал личное участие в постановке цели и задач диссертационного исследования. Автор выполнил экспериментальную работу, произвёл обработку, статистический анализ и оформил результаты диссертационного исследования. Анализ литературных источников по проблематике диссертации, сопоставление и обоснование полученных результатов с данными литературы, написание текста диссертации и автореферата выполнены лично автором. Соискатель принимал участие в подготовке научных публикаций и представлении результатов диссертационной работы на российских и зарубежных научных конференциях и симпозиумах.

Диссертация Ивановой Анны Евгеньевны полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденном постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от

28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., № 426 от 21.03.2021г.), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 14 июня 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Ивановой Анне Евгеньевне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 5 докторов наук по специальности 03.03.01 – физиология, участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 20, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор, чл.-корр. РАН



Порядин Геннадий Васильевич

Учёный секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук,
доцент



Кузнецова Татьяна Евгеньевна

15.06.2022 г.

