

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.003.01

на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» по диссертации Шарипова Рината Рашидовича на тему «Механизмы эксайтотоксичности при повторном действии глутамата: роль нарушения Ca^{2+} и Na^+ гомеостаза и функционального состояния митохондрий» на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 20 декабря 2018 № 13 о присуждении Шарипову Ринату Рашидовичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Механизмы эксайтотоксичности при повторном действии глутамата: роль нарушения Ca^{2+} и Na^+ гомеостаза и функционального состояния митохондрий» по специальности 14.03.03 – «патологическая физиология» принята к защите 18 октября 2018 г, протокол № 9 диссертационным советом Д001.003.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8) (Приказ Рособрнадзора о создании диссертационного совета № 1925-1299 от 09.09.2009; Приказы Минобрнауки о внесении изменений в состав совета № 656/нк от 23.06.2015; № 1252/нк от 14.10.2016).

Соискатель Шарипов Ринат Рашидович 1990 года рождения, в 2013 году окончил факультет молекулярной и биологической физики Московского физико-технического института (Государственного университета) по специальности 01.09.00 – прикладные математика и физика. С 2011 г по 2013 г Ринат Рашидович – лаборант ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии». С 2013 года – младший научный сотрудник.

С 2013 г по 2017 г прошел обучение в аспирантуре ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» (с 1 января 2015 г по 31 декабря 2015 г – академический отпуск по семейным обстоятельствам).

Научный Руководитель:

Сури́н Александр Михайлович, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли Федерального государственного бюджетного научного учреждения «НИИ общей патологии и патофизиологии»; Заведующий лабораторией нейробиологии и фундаментальных основ развития мозга ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России, специальность – патологическая физиология (14.03.03).

Официальные оппоненты:

Хаспеков Леонид Георгиевич, доктор биологических наук, заведующий лабораторией экспериментальной нейробиологии отдела исследований мозга Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научный центр неврологии".

Максимов Георгий Владимирович, доктор биологических наук, профессор кафедры биофизики биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Отзывы официальных оппонентов положительные, в них дана высокая оценка представленной работы. На поставленные в отзывах вопросы для дискуссии Шариповым Р.Р. даны исчерпывающие ответы.

Ведущая организация: Академия биологии и биотехнологии им. Дмитрия Иосифовича Ивановского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования Южный федеральный университет (г.Ростов-на-Дону), в своем положительном заключении, подписанном главным научным сотрудником, руководителем лаборатории «Молекулярная нейробиология» Академии биологии и биотехнологии им.Д.И. Ивановского, доктором биологических наук, профессором Узденским Анатолием Борисовичем, указала, что диссертация Шарипова Р.Р. является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, посвященной актуальной теме нейротоксического действия глутамата при ишемии/гипоксии головного мозга и выполненной на высоком теоретическом и методическом уровне. По своей актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертационная работа соответствует п.9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.), а ее автор, Шарипов Ринат Рашидович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 - «Патологическая физиология».

Соискатель имеет 9 печатных работ по теме диссертации, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ и находящихся в списке Web of Science и 6 тезисов докладов на российских и международных конференциях. Опубликованный материал достаточно полно отражает содержание диссертации.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Сурин А.М., Горбачева Л.Р., Савинкова И.Г., Шарипов Р.Р., Ходоров Б.И., Пинелис В.Г. Исследование изменений [АТФ] в цитозоле индивидуальных нейронов при развитии глутамат-индуцированной дисрегуляции кальциевого гомеостаза. // Биохимия.- 2014.- Т. 79. - № 2. - С. 196-208 (Eng pp. 146-157).

2. Сурин А.М., Шарипов Р.Р., Красильникова И.А., Бояркин Д.П., Лисина О.Ю., Горбачева Л.Р., Аветисян А.В., Пинелис В.Г. Нарушение функциональной активности митохондрий при МГТ-анализе выживаемости культивируемых нейронов. // Биохимия.- 2017, Т. 82, №6, С. 970-984 (Eng pp. 737-749).

3. Шарипов Р.Р., Красильникова И.А., Пинелис В.Г., Горбачева Л.Р., Сурин А.М. Исследование механизма сенситизации нейронов к повторному действию глутамата. Биологические мембраны.-2018, Т.35, №5, с. 384-397.

На автореферат поступило 8 отзывов без критических замечаний, все положительные. Отзывы прислали:

1. **Абушик Полина Александровна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории сравнительной нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук и **Антонов Сергей Михайлович**, доктор биологических наук, заведующий лабораторией сравнительной нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук, г.Санкт-Петербург
2. **Безуглов Владимир Виленович**, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории оксипинов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук
3. **Белослудцев Константин Николаевич**, доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии микробиологии и клеточной биологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Марийский государственный университет», г.Йошкар-Ола, Марий Эл.
4. **Большаков Алексей Петрович**, кандидат физико-математических наук, заведующий лабораторией молекулярной нейробиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН
5. **Еникеев Дамир Ахметович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Уфа
6. **Козлов Андрей Владимирович**, профессор, заведующий лабораторией "Молекулярных основ дисфункции органов" Института экспериментальной и клинической травматологии им. Людвиг Больцмана (AUVA центр, Вена, Австрия)

7. **Миронова Галина Дмитриевна**, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией митохондриального транспорта Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Института теоретической и экспериментальной биофизики» Российской академии наук, г.Пушино.

8. **Плотников Егор Юрьевич**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории структуры и функции митохондрий отдела функциональной биохимии биополимеров Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что они являются признанными специалистами в данной отрасли науки, наличием публикаций по исследованиям близким к проблеме диссертационной работы соискателя, что подтверждается наличием соответствующих публикаций, размещенных на сайте Института.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Впервые сформулировано и исследовано явление сенситизации нейронов к повторному действию глутамата (Glu), проявляющееся в сильном сокращении латентных периодов отсроченной кальциевой дерегуляции (ОКД), что в дальнейшем приводит к гибели нейронов.

Показано, что основным фактором возникновения сенситизации нейронов к повторному действию Glu является истощение запасов АТФ и NADH и их последующее медленное восполнение. Это явление возникает в результате энергозатрат на откачивание Ca^{2+} и Na^{+} и в результате повышения протонной проводимости внутренней мембраны митохондрий.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что полученные диссертантом данные позволяют лучше представить последовательность патологических процессов, происходящих при кальциевой перегрузке нейронов, вызванной гиперстимуляцией глутаматных ионотропных рецепторов, которая имеет место при ишемии/гипоксии головного мозга.

Впервые показано, что совместное применение оптической трансмиссионной и флуоресцентной микроскопии в сочетании с селективными ингибиторами комплексов дыхательной цепи митохондрий при МТТ-анализе позволяет оценить активность отдельных комплексов дыхательной цепи митохондрий в индивидуальных нейронах. Это методическое достижение может быть применено при анализе метаболической активности других типов клеток.

Показано, что при возникновении ОКД в нейронах продолжительное время после прекращения воздействия Glu сохраняется высокая внутриклеточная концентрация Na^{+} ($[Na^{+}]_i$), что является показателем того, что сохраняется

крайне низкая концентрация [АТФ]. В результате повторное воздействие Glu происходит в условиях высокой $[Na^+]_i$ и дефицита АТФ. При поиске потенциальных нейропротекторов *in vitro* следует обращать внимание на препараты, способствующие быстрому восстановлению $[Na^+]_i$ и [АТФ] после прекращения действия Glu.

Полученные в работе данные являются основой для дальнейших исследований в области выяснения молекулярно-клеточных механизмов глутаматной эксайтотоксичности в патогенезе ишемического поражения мозга и могут быть использованы в лекционных курсах в научных и учебных организациях.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Работа выполнена с применением адекватных и современных методик проведения исследований;

Все результаты получены с использованием сертифицированного оборудования и материалов, данные интерпретированы адекватно;

Выводы диссертации обоснованы, отражают сущность представленных результатов, полностью отвечают задачам и целям диссертационного исследования.

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии в постановке цели и задач исследования, планировании экспериментов, непосредственном их выполнении, интерпретации и обобщении полученных результатов, формулировке выводов, подготовке публикаций по выполненной работе, апробации полученных результатов, подготовке текста диссертационной работы и автореферата. В диссертации также использованы данные, полученные и опубликованные в соавторстве с сотрудниками лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» Суриным А.М., Лисиной О.Ю., лаборатории нейробиологии и фундаментальных основ развития мозга ФГАУ "ННПЦЗД" Минздрава России Пинелисом В.Г., Красильникова И.А., Савинковой И.Г., Бояркиным Д.П., лаборатории общей физиологии и регуляторных пептидов кафедры физиологии человека и животных Биологического факультета МГУ Горбачевой Л.Р.

Диссертация Шарипова Р.Р. «Механизмы эксайтотоксичности при повторном действии глутамата: роль нарушения Ca^{2+} и Na^+ гомеостаза и функционального состояния митохондрий» по специальности 14.03.03 - «Патологическая физиология» соответствует пункту 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016г., №335)). В диссертации

отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 20 декабря 2018 года диссертационный совет принял решение присудить Шарипову Ринату Рашидовичу ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 19 доктора наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» - 20, «против» - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН



Кубатиев Аслан Амирханович

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук



Скуратовская Лариса Николаевна

20 декабря 2018 г.