

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.003.01

на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» по диссертации Шагиахметова Фариды Шамилевича на тему «Нарушение экспрессии генов опиоидной системы мозга в патогенезе экспериментальной алкогольной зависимости» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 10 декабря 2020 №13 о присуждении Шагиахметову Фариду Шамилевичу, гражданину РФ, ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация «Нарушение экспрессии генов опиоидной системы мозга в патогенезе экспериментальной алкогольной зависимости» по специальности 14.03.03 - «патологическая физиология» принята к защите 06 октября 2020 года, протокол № 8 диссертационным советом Д 001.003.01 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 с внесением изменений приказами Минобрнауки России; № 1252/нк от 14.10.2016, № 851/нк от 24.09.2019г. и № 1203/нк от 12.12.2019г.).

Соискатель Шагиахметов Фарид Шамилевич, 1981 года рождения, гражданин РФ. В 2004 г. закончил с отличием лечебный факультет Казанского государственного медицинского университета, по специальности «Лечебное дело». В 2017 году закончил заочную аспирантуру в Национальном медицинском исследовательском центре психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского по специальности «Наркология». С 2017 года Шагиахметов Ф. Ш. был прикреплен к лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» для продолжения и завершения выполнения диссертационной работы. В настоящее время работает государственным экспертом по интеллектуальной собственности в Федеральном институте промышленной собственности Федеральной службы интеллектуальной собственности Российской Федерации.

Диссертационная работа «Нарушение экспрессии генов опиоидной системы мозга в патогенезе экспериментальной алкогольной зависимости» выполнена в лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии Федерального

государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» и в лаборатории психофармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Давыдова Татьяна Викторовна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Шамакина Инна Юрьевна – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией психофармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Котов Александр Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии мотиваций Федерального государственного бюджетного научного учреждения «НИИ нормальной физиологии им. П.К.Анохина».

Нинкина Наталья Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией генетического моделирования нейродегенеративных процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологически активных веществ» Российской академии наук.

Отзывы официальных оппонентов положительные, в них дана высокая оценка представленной работы, замечаний к работе нет.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации - в своем положительном заключении, подписанном профессором кафедры патофизиологии института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) доктором медицинских наук Пирожковым Сергеем Викторовичем и утвержденном проректором по научно-исследовательской работе кандидатом медицинских наук Д.В. Бутнару, указал, что диссертационная работа представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, содержащую новое решение актуальной задачи современной патофизиологии:

выявление роли экспрессии генов опиоидной мезолимбической системы головного мозга в формировании алкогольной зависимости. Диссертация соответствует пункту 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации №1168 от 01 октября 2018г.), а ее автор, Шагиахметов Фарид Шамилевич, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 - Патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на научно-методической конференции сотрудников кафедры патофизиологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 17 от 29.10.2020 г.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что они являются признанными специалистами в данной области биологии и медицины, что подтверждается наличием соответствующих публикаций, размещенных на сайте Института: www.niopp.ru.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 4 статьи в периодических изданиях, соответствующих Перечню ВАК и 3 сообщения в сборниках докладов научных конференций.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. **Шагиахметов Ф. Ш.**, Анохин П. К., Шамакина И. Ю., Давыдова Т. В. Сравнительный анализ экспрессии генов опиоидной системы в мозге крыс с различным уровнем предпочтения алкоголя // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2018. Т. 62. № 4. С. 53-57.
2. **Шагиахметов Ф.Ш.**, Шамакина И.Ю., Давыдова Т.В. Механизмы контроля потребления алкоголя: экспрессия генов ноцицептин/каппа-опиоидной системы в мозге крыс // Патогенез. 2018. Т. 16. № 4. С. 112-114.
3. Анохин П.К., **Шагиахметов Ф.Ш.**, Проскурякова Т.В., Шамакина И.Ю. Алкогольная интоксикация в подростковом периоде: экспериментальное исследование // Вопросы наркологии. 2016. №3, С. 40-54.
4. **Шагиахметов, Ф. Ш.**, Проскурякова Т.В., Шамакина И.Ю. Динорфин/каппа-опиоидная система мозга как перспективная мишень для терапии зависимости от психоактивных веществ: обзор // Нейрохимия – 2015.-N 4.- С.285-294.

Shagiakhmetov F.S., Proskuryakova T.V., Shamakina I.Y. The dynorphin/kappa-opioid system of the brain as a promising target for therapy for dependence on psychoactive substances. *Neurochemical Journal*. 2015. Vol. 9. № 4. P. 245-253.

5. Анохин П.К., Шагиахметов Ф.Ш., Проскуракова Т.В., Шамакина И.Ю. Алкогольная интоксикация в подростковом периоде: экспериментальное исследование // Вопросы наркологии. 2016. №3, С. 40-54.

Отзывы на автореферат прислали:

1. Каменский А.А., доктор биологических наук, профессор зав. кафедрой физиологии человека и животных биологического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова,
2. Крупицкий Е.М., доктор медицинских наук, профессор зам. директора по научной работе и Руководитель отдела аддиктологии «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» МЗ РФ, руководитель лаборатории клинической фармакологии аддитивных состояний Института фармакологии им. А.В. Вальдмана «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ.
3. Еникеев Дамир Ахметович доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.
4. Агибалова Т.В. доктор медицинских наук главный научный сотрудник Московского научно-практического центра наркологии
5. Митькин Н.А., кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории передачи внутриклеточных сигналов Института молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН
6. Ловать М.Л. кандидат биологических наук старший преподаватель кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Впервые показано, что на ранних этапах формирования алкогольного предпочтения в условиях свободного выбора у крыс рост потребления алкоголя сопровождается низким уровнем экспрессии генов, кодирующих каппа-опиоидные (КОР) и ноцицептиновые (НОР) рецепторы, а также их предшественники их эндогенных лигандов — продинорфин (pDyn) и проноцицептин (pNoc) в вентральных областях стриатума и миндалине мозга. Установлено, что у крыс с растущим уровнем добровольного потребления алкоголя экспрессия генов мю-опиоидного (МОР) и дельта-опиоидного (ДОР) рецепторов не отличается от таковой у крыс со стабильно низким уровнем алкогольного предпочтения. Эти результаты имеют значение для развития представлений о патофизиологических путях начального развития предпочтения алкоголя и алкогольной зависимости.

Впервые выявлено, что низкий уровень экспрессии генов каппа-опиоидной и ноцицептивной систем сопровождается низким уровнем экспрессии гена дофаминового D1 рецептора в стриатуме и высоким уровнем экспрессии гена кортикотропин-релизинг фактора (CRF) в миндалине мозга.

Впервые получены данные об особенностях экспрессии генов одновременно динорфин/КОР-рецепторной и ноцицептин/NOP-рецепторной систем в зависимости от динамики предпочтения алкоголя. На основе этих оригинальных экспериментальных результатов сформулирована гипотеза о том, что низкий уровень экспрессии генов КОР и NOP рецепторов и их эндогенных лигандов является одним из ключевых патогенетических факторов, определяющих рост добровольного потребления алкоголя.

Выявлены сопряженные механизмы нарушений опиоидергической регуляции в мозге животных с растущим потреблением алкоголя, а именно, выраженное снижение уровня экспрессии гена дофаминового D1 рецептора в стриатуме и повышение экспрессии гена кортикотропин-релизинг-фактора (CRF) в миндалине.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что полученные в эксперименте фундаментальные данные расширяют представление о роли опиоидной системы (динорфин/КОР-рецепторной и ноцицептин/NOP-рецепторной систем) в патофизиологических механизмах становления предпочтения алкоголя и развития алкогольной зависимости. Полученные результаты о функциональном сходстве динорфин/КОР-рецепторной и ноцицептин/NOP-рецепторной систем могут **быть использованы** для их дальнейшего изучения в качестве единого механизма регуляции мезолимбической системы «награды» и для **разработки** новых лекарственных средств профилактики и лечения алкоголизма.

Оценка достоверности результатов выявила, что:

- работа выполнена с применением адекватных и современных методов исследования;
- все результаты получены с использованием сертифицированного оборудования и материалов, данные интерпретированы адекватно; выводы диссертации обоснованы, отражают сущность представленных результатов, полностью отвечают задачам и цели диссертационного исследования.

Личный вклад соискателя

- все результаты получены с использованием сертифицированного оборудования и материалов, данные интерпретированы адекватно; выводы диссертации обоснованы, отражают сущность представленных результатов, полностью отвечают задачам и цели диссертационного исследования.

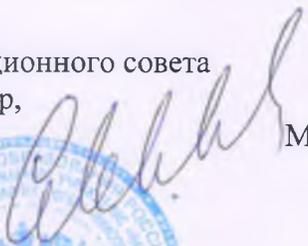
Личный вклад соискателя

Шагиахметову Ф.Ш. принадлежит разработка основной научной идеи и планирование исследования. Все ключевые эксперименты выполнены автором лично. Анализ экспрессии генов методом ПЦР в реальном времени и статистическая обработка данных выполнены совместно с кандидатом биологических наук старшим научным сотрудником ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» МЗ РФ. П.К. Анохиным.

Диссертация Шагиахметова Ф.Ш. «Нарушение экспрессии генов опиоидной системы мозга в патогенезе экспериментальной алкогольной зависимости» по специальности 14.03.03 — «Патологическая физиология» соответствует пункту 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации №1168 от 01 октября 2018г.). В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 10 декабря 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Шагиахметову Фариду Шамилевичу ученую степень кандидата медицинских наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 18 докторов наук по специальности 14.03.03. - патологическая физиология, участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» 18 «против» - нет, не действительных бюллетеней - нет.

Заместитель председателя диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор,
член-корр. РАН


Морозов Сергей Георгиевич

и.о. Ученого секретаря
диссертационного совета
доктор биологических наук,
профессор
10 декабря 2020 г.


Карганов Михаил Юрьевич