

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.180.01,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И  
ПАТОФИЗИОЛОГИИ», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ  
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 17 ноября 2022 г., № 23

О присуждении Копаевой Марине Юрьевне, гражданке РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Экспериментальное исследование эффектов лактоферрина при радиационном и нейротоксическом воздействиях» по специальности 3.3.3. Патологическая, принята к защите 30 июня 2022 года, протокол №10, диссертационным советом 24.1.180.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315 Москва, ул. Балтийская, д. 8; приказ Минобрнауки РФ №105/нк от 11 апреля 2012 г.

Соискатель Копаева Марина Юрьевна, 1964 года рождения.

В 1988 году соискатель окончила биологический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» по специальности Физиология, выдавшем диплом о высшем образовании. В 2019 году приказом №57-П-П от 29.05.2019 г. была прикреплена к аспирантуре Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», для подготовки диссертации на соискание учёной степени кандидата наук без освоения программ подготовки научно-педагогических кадров по специальности «Патологическая физиология». В

настоящее время работает в должности научного сотрудника Ресурсного центра нейрокогнитивных исследований Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

Диссертационная работа «Экспериментальное исследование эффектов лактоферрина при радиационном и нейротоксическом воздействиях» выполнена в лаборатории физико-химической и экологической патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (ФГБНУ «НИИОПП»).

**Научные руководители:**

**Карганов Михаил Юрьевич** – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории физико-химической и экологической патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»;

**Зарайская Ирина Юрьевна** – кандидат биологических наук, главный специалист Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К.Анохина» (ранее – руководитель Ресурсного центра нейрокогнитивных исследований Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»).

**Официальные оппоненты:**

**Пинелис Всеволод Григорьевич** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного автономного учреждения Министерства здравоохранения Российской Федерации «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»;

**Штемберг Андрей Сергеевич** – доктор биологических наук, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук»

дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» в своем положительном заключении, подписанном заведующей лабораторией психофармакологии, доктором медицинских наук, профессором, заслуженным деятелем науки Ворониной Татьяной Александровной, указано, что диссертационная работа является законченной, выполненной с использованием современных методов, научно-квалификационной работой, направленной на решение актуальной задачи в области исследования защитных и компенсаторных реакций организма, развивающихся в ответ на действие повреждающих факторов различной природы. Диссертация соответствует пунктам 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в последующих редакциях Постановлений Правительства Российской Федерации), а её автор, Копаева Марина Юрьевна, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология. Отзыв обсужден на заседании лаборатории психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», протокол № 22-5 от 24 октября 2022 г.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ по теме диссертации, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ. В статьях изложены основные результаты проведенных исследований. Все публикации написаны в соавторстве, что обосновано комплексным характером проведенных исследований. Во всех публикациях Копаева Марина Юрьевна является первым автором, авторский вклад допускает использование опубликованного материала для защиты диссертации. Недостоверные сведения о работах, опубликованных соискателем ученой степени, в диссертации отсутствуют. Сведения об опубликованных работах представлены в диссертации.

**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. **Копеева М.Ю.**, Черепов А.Б., Зарайская И.Ю., Нестеренко М.В. Проникновение лактоферрина человека в мозг мыши: пути введения и распределение // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2019. – №2. – С. 106-113. DOI: 10.1007/s10517-019-04572-3. Переводная версия: Копеева М.Ю., Черепов А.Б., Зарайская И.Ю., Нестеренко М.В. Transport of human lactoferrin into mouse brain: administration routes and distribution // Bull Exp Biol Med. – 2019. – Vol. 167, № 4. – P. 561-567. DOI: 10.1007/s10517-019-04572-3
2. **Копеева М.Ю.**, Алчинова И.Б., Нестеренко М.В., Черепов А.Б., Зарайская И.Ю., Карганов М.Ю. Лактоферрин положительно влияет на динамику восстановления физиологических и поведенческих показателей мышей при остром гамма-облучении // Патогенез. – 2020. – Т. 18, № 1. – С. 29-33. DOI: 10.25557/2310-0435.2020.01.29-33
3. **Копеева М.Ю.**, Alchinova I.B., Nesterenko M.V., Cherepov A.B., Demorzhi M.S., Zarayskaya I.Y., Karganov M.Y. Radioprotective effect of human lactoferrin against gamma-irradiation with sublethal dose // RAD Conf Proc. – 2020. – Vol. 4. – P. 45-49. DOI: 10.21175/RadProc.2020.09
4. **Копеева М.Ю.**, Cherepov A.B., Nesterenko M.V., Zarayskaya I.Y. Pretreatment with human lactoferrin had a positive effect on the dynamics of mouse nigrostriatal system recovery after acute MPTP exposure // Biology. – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 24. DOI: 10.3390/biology10010024
5. **Копеева М.Ю.**, Азиева А.М., Черепов А.Б., Нестеренко М.В., Зарайская И.Ю. Лактоферрин человека усиливает экспрессию транскрипционного фактора c-Fos в нейрональных культурах в условиях стимуляции // Патогенез. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 74-78. DOI: 10.25557/2310-0435.2021.01.74-78

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

*на диссертацию*: заключение организации, где выполнялась работа – ФГБНУ «НИИОПП», заключение положительное, содержит рекомендацию к защите; отзыв ведущей организации – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт

фармакологии имени В.В. Закусова», отзыв положительный, содержит вопросы, на которые соискатель дал исчерпывающие ответы;

**отзывы на автореферат прислали:**

1. **Насонова Елена Анатольевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории радиационной биологии Объединённого института ядерных исследований (Дубна);
2. **Сварник Ольга Евгеньевна**, кандидат психологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории психофизиологии имени В.Б.Швыркова Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт психологии Российской академии наук»;
3. **Тиунова Анна Александровна**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейробиологии памяти Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К.Анохина»;
4. **Эмануэль Владимир Леонидович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, директор Научно-методического центра молекулярной медицины на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
5. **Алексеев Александр Юрьевич**, кандидат биологических наук, руководитель лаборатории экспериментальной биологии патогенных микроорганизмов Научно-исследовательского института вирусологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»;
6. **Брындина Ирина Георгиевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В отзывах отмечается актуальность и новизна исследования, хороший методический уровень работы, практическая значимость. Все отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается профилем выполненной диссертационной работы:

Пинелис Всеволод Григорьевич – специалист в области патофизиологии, нейробиологии; научные интересы связаны с вопросами ишемического повреждения нейронов головного мозга, исследованиями механизмов повреждения и гибели нейронов.

Штемберг Андрей Сергеевич – специалист в области космической радиобиологии, радиационной и экстремальной нейрофизиологии; научные интересы связаны с нейробиологическими эффектами ионизирующих излучений.

Научная работа ведущей организации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», связанная, в частности, с разработкой и изучением механизмов нейропротекторного действия фармакологических средств, соответствует профилю работы Копаевой М.Ю.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

*предложена* оригинальная научная гипотеза о том, что полифункциональный белок лактоферрин оказывает плеiotропные эффекты при радиационных и нейротоксических экспериментальных воздействиях;

*доказано*, что после тотального острого гамма-облучения в сублетальной дозе человеческий лактоферрин (чЛф) оказывает положительное полисистемное действие и позитивное влияние на общий гомеостаз, увеличивает выживаемость и продолжительность жизни облученных мышей;

**доказано**, что введение чЛф способствует восстановлению функциональной активности ТГ+ клеток nigrostriatной системы после острого воздействия нейротоксина МФТП (через 2 и 28 дней);

**получены** оригинальные данные об усилении под влиянием чЛф экспрессии транскрипционного фактора c-Fos в гиппокампальных культурах клеток мозга мышей.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что:

**доказано** существование высокоспецифических сайтов связывания чЛф в ядрах нейронов, астроцитов и клеток микроглии в мозге мыши;

**доказана** колокализация экзогенного чЛф с белком c-Fos (после стимуляции хлористым калием), обеспечивающим долговременную пластичность, что указывает на потенциал чЛф в качестве модулятора нейрональных процессов.

**Применительно к проблематике диссертации** результативно использован широкий набор методов исследования: моделирование патологий (тотальное облучение и нейротоксическое повреждение nigrostriatных дофаминергических структур у животных); получение и стимуляция первичных гиппокампальных клеточных культур; поведенческое тестирование («Открытое поле», ротарод, анализ длины шага); биофизические (лазерная корреляционная спектроскопия), гистологические (исследование печени и селезенки) и клеточные методы (подсчет количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы крови); иммуногистохимический и иммунофлуоресцентный анализ срезов мозга, флуоресцентный иммуноцитохимический анализ первичных гиппокампальных клеточных культур; статистический анализ полученных данных в программном пакете GraphPad Prizm 6.01 (La Jolla, California, США) с использованием параметрических (однофакторный дисперсионный анализ One-way ANOVA с последующим *post hoc* анализом по критерию Тьюки или критерию Шидака для множественных сравнений) и непараметрических (однофакторный дисперсионный анализ Краскелл-Уоллиса ANOVA с последующим *post hoc* анализом по критерию Данна для множественных сравнений, парный критерий Вилкоксона, критерий Манна-Уитни) методов, анализ

выживаемости методом Каплана-Мейера (критерий Гехана-Бреслоу-Вилкоксона).

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

*представлены* предложения по разработке препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний человека, профилактики и лечения осложнений при профессиональном облучении, а также для снижения побочных эффектов лучевой терапии; автором исследованы различные пути транспорта чЛф в мозг.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

*результаты получены* в грамотно спланированном и выполненном лабораторном исследовании с одобрения Этических комитетов НИЦ «Курчатовский институт» и ФГБНУ «НИИОПП», на сертифицированном оборудовании с использованием современных научных методов, адекватным поставленным задачам; достоверность полученных результатов подкрепляется достаточным числом независимых экспериментов и использованием адекватных методов статистической обработки экспериментальных данных;

*теория* построена на известных, проверяемых данных, а также согласуется с опубликованными результатами по теме диссертации;

*идея* базируется на анализе передового отечественного и зарубежного опыта и на обобщении экспериментальных данных;

*использованы* современные методы сбора, анализа и статистической обработки данных, проведено сравнение авторских результатов и полученных ранее данных из доступных литературных источников, научные положения и выводы обоснованы.

**Личный вклад соискателя** состоит в непосредственном участии в получении исходных данных, в статистической обработке, анализе и интерпретации полученных данных, в апробации результатов исследования на международных и отечественных научных конференциях, подготовке публикаций по выполненной работе.

На заседании 17.11.2022 г. диссертационный совет **принял решение:**

за решение научной задачи в области исследования защитных и компенсаторных реакций организма с участием человеческого лактоферрина, развивающихся в ответ на действие повреждающих факторов различной природы, присудить Копаевой Марине Юрьевне ученую степень кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 16 докторов наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за –16, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Заместитель председателя  
диссертационного совета 24.1.180.01  
доктор медицинских наук,  
профессор, член-корреспондент РАН



Морозов Сергей Георгиевич

Ученый секретарь  
диссертационного совета 24.1.180.01  
доктор биологических  
наук, доцент

Панкова Наталия Борисовна

17 ноября 2022 г.