

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 ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 2 февраля 2023 г., № 1

О присуждении Шаковой Фатимат Мухамедовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Механизмы дизрегуляции внутриклеточных нейропротективных систем при ишемическом повреждении головного мозга (экспериментальное исследование)» по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, принята к защите 20 октября 2022 года, протокол № 22, 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 Шакова Фатимат Мухамедовна, родилась 06.05.1977.

В 2000 году соискатель окончила Кабардино-Балкарский государственный университет, по специальности «лечебное дело». В 2004 году окончила аспирантуру в Научно-исследовательском институте общей патологии и патофизиологии РАМН, где защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.16 – Патологическая физиология на тему «Нарушения поведения при локальном ишемическом повреждении коры головного мозга крыс;

фармакологическая коррекция» (диплом кандидата медицинских наук КТН№144201 от 04.03.2005 г). В настоящее время работает ведущим научным сотрудником лаборатории общей патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Диссертационная работа «Механизмы дисрегуляции внутриклеточных нейротективных систем при ишемическом повреждении головного мозга (экспериментальное исследование)» выполнена в лаборатории общей патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Научный консультант:

Романова Галина Александровна – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Официальные оппоненты:

Реутов Валентин Палладиевич – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональной нейроцитологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» Российской академии наук,

Савин Алексей Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Гребенчиков Олег Александрович – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией органотекции при критических состояниях Научно-исследовательского института общей реаниматологии имени В.А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) в своем положительном заключении, подписанном заведующим кафедрой патофизиологии Института биодизайна и моделирования сложных систем Научно-технологического парка биомедицины Сеченовского Университета доктором медицинских наук, профессором, членом-корреспондентом РАН Литвицким П.Ф., указывает, что диссертационная работа представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, содержащую решение актуальной проблемы современной патофизиологии по выявлению особенностей нарушения механизмов регуляции внутриклеточных нейропротективных систем в условиях острой ишемии и поиску путей их коррекции. 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, Шакова Фатимат Мухамедовна, заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология. Отзыв обсужден и утвержден на научно-методической конференции кафедры патофизиологии Института биодизайна и моделирования сложных систем Научно-технологического парка биомедицины Сеченовского Университета, протокол № 8, от 11 января 2023 г.

Соискатель имеет 60 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 38 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 22 работы, общим объемом 125 страниц, в которых изложены основные результаты проведенных исследований. Все публикаций написаны в соавторстве, что обосновано комплексным характером проведенных исследований. В 10 статьях Шакова Фатимат Мухамедовна является первым автором. В остальных статьях авторский вклад Шаковой Фатимат Мухамедовны 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. Давыдова Т.В., Романова Г.А., Фомина В.Г., Ветрилэ Л.А., Шакова Ф.М. Антитела к глутамату – возможные нейропротекторы при нейродегенеративной патологии головного мозга // Патогенез. – 2010. – Т. 8. – №1. – С. 19–22. (BAK)
2. Гудашева Т.А., Романова Г.А., Шакова Ф.М., Котельникова С.О., Барсков И.В., Стельмашук Е.В., Середенин С.Б. Нейропротективное и антиамнестическое действие дипептидного миметика человеческого фактора роста нервов ГК-2Н при экспериментальном инфаркте коры большого мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75. – №10. – С. 12–15. (WoS)
3. Романова Г.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В., Стельмашук Е.В., Генрихс Е.Е., Черемных А.М., Калинина Т.И., Юрин В.Л. Нейропротективное и антиамнестическое действие производных эритропоэтина при экспериментальном ишемическом повреждении коры головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 158. – №9. – С. 299–302. (Scopus)
4. Shakova F.M., Zakharova I.A., Romanova G.A., Morozov S.G., Kalinina T.I., Yurin V.L. A comparison of the antiamnesic effects of erythropoietin

- derivatives and their mutant forms on the level of S100B protein in the serum of rats with ischemic damage to the prefrontal cortex // *Biotechnologia Aplicada*. – 2017. – V. 34. – №2. – P. 2201–2204. (Scopus)
5. Шакова Ф.М., Калинина Т.И., Гуляев М.В., Романова Г.А. Нейропротективный и антиамнестический эффекты комбинированной терапии при ишемическом повреждении префронтальной коры в эксперименте // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2018. – Т. 62. – №2. – С. 39–45. (RSCI)
 6. Шакова Ф.М., Кирова Ю.И., Романова Г.А. Современный этап нейропротекции – развитие митохондриально-направленных подходов // *Патогенез*. – 2020. – Т. 18. – №2. – С. 4–19. (BAK)
 7. Shakova F.M., Kirova Y.I., Silachev D.N., Romanova G.A., Morozov S.G. Protective effects of PGC-1 α activators on ischemic stroke in a rat model of photochemically induced thrombosis // *Brain Sciences*. – 2021; 11(3): 325. <https://doi.org/10.3390/brainsci11030325> (Scopus)

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

на диссертацию: отзыв ведущей организации – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), отзыв положительный, замечаний и вопросов не содержит;

отзывы на автореферат прислали:

1. **Плотников Егор Юрьевич**, доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией структуры и функций митохондрий Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»; отзыв положительный, замечаний и вопросов не содержит;

2. **Мухина Ирина Васильевна**, доктор биологических наук, заведующая кафедрой нормальной физиологии имени Н.Ю.Беленкова, директор института фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет»; Министерства здравоохранения Российской Федерации; отзыв положительный, замечаний и вопросов не содержит;
3. **Азова Мадина Мухамедовна**, доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой биологии и общей генетики Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ; отзыв положительный, замечаний и вопросов не содержит;
4. **Середенин Сергей Борисович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела фармакогенетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В.Закусова»; отзыв положительный, замечаний и вопросов не содержит;
5. **Чирков А.И.**, доктор медицинских наук, профессор кафедры психологии и педагогики Вологодского института права и экономики ФСИН России; отзыв положительный, замечаний и вопросов не содержит;
6. **Семенова Жанна Борисовна**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии и нейротравмы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения города Москвы», главный внештатный детский специалист нейрохирург Департамента здравоохранения города Москвы; отзыв положительный, замечаний и вопросов не содержит.

В отзывах отмечается актуальность и новизна исследования, хороший методический уровень работы, практическая значимость.

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

Реутов Валентин Палладиевич – специалист в области нейрофизиологии и нейробиологии, научные интересы связаны с вопросами гипоксического и ишемического повреждения головного мозга, маркерами повреждения мозга, роли NO при гипоксии/ишемии, особенностями гемодинамики мозга в норме и при патологии;

Савин Алексей Алексеевич – специалист в области неврологии, научные интересы связаны с нейрогуморальной регуляцией при остром ишемическом инсульте, механизмами апоптоза, лечением и реабилитацией больных с инсультом;

Гребенчиков Олег Александрович – специалист в области анестезиологии и реаниматологии, область научных интересов – ишемический инсульт в клинике, моделирование экспериментального инсульта, изучение когнитивных нарушений, неврологического дефицита, биологические маркеры повреждения и регенерации ЦНС, разработка и изучение механизмов нейропротекторного действия фармакологических средств;

научная работа по изучению механизмов и маркеров апоптоза при ишемическом инсульте, особенностей гемодинамики при повреждении головного мозга, механизмов нейропротекторного действия фармакологических средств Института биодизайна и моделирования сложных систем НТПБ ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) соответствует профилю работы Шаковой Ф.М.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана концепция одного из триггерных механизмов дисрегуляции внутриклеточных нейропротективных систем – устойчивого снижения уровня и деактивации транскрипционного коактиватора PGC-1 α

(peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator 1 α), который затрагивает механизмы выживания нейронов;

доказано, что, ишемический инсульт приводит к снижению уровня транскрипционного коактиватора PGC-1 α , что нарушает процессы биогенеза митохондрий, ангио- и синаптогенеза в коре головного мозга в раннем постишемическом периоде;

представлен сравнительный анализ влияния препаратов сигнального действия пептидной и непептидной природы, с нейропротективной активностью, на экспрессию и активность PGC-1 α в остром постишемическом периоде;

доказано, что нейропротекторные эффекты препаратов, относящихся к разным фармакологическим группам, реализуются через механизм индукции и активации транскрипционного коактиватора PGC-1 α , проявляющего плеiotропное потенцирующее влияние на выживаемость и функциональную активность нейронов;

предложен новый критерий оценки эффективности фармакологических препаратов с потенциальной нейропротекторной активностью в доклинических исследованиях – определение экспрессии и активности PGC-1 α ;

предложен подход для оценки активности PGC-1 α – определение экспрессии PGC-1 α -зависимых белков-маркеров митохондриогенеза: транскрипционных факторов TFAM, NRF1, каталитических субъединиц субстратного участка дыхательной цепи NDUFV2, SDHA.

Теоретическая значимость исследования определяется расширением знаний о молекулярно-клеточных маркерах тяжести ишемического поражения мозга, а также о закономерностях нарушения регуляции нейропротективных систем при остром инсульте, возможностях коррекции этих нарушений и оценке эффективности применяемой нейропротекторной терапии;

показаны ранее неизвестные закономерности динамики уровня экспрессии белков-маркеров активности PGC-1 α , который повышается в первые сутки после ишемии и снижается в более поздние сроки, что указывает на кратковременную активацию PGC-1 α в острейшем периоде инсульта с дальнейшим стойким снижением активности транскрипционного коактиватора. Инфильтрация перифокальной зоны лейкоцитами и нарастающие микроциркуляторные нарушения и прогрессия области ишемического поражения свидетельствуют о развитии острой воспалительной реакции и дисфункции PGC-1 α в раннем постишемическом периоде;

доказано, что стимуляция экспрессии и активности PGC-1 α путем рецептор-опосредованной сукцинатной и АКТГ-сигнализации сопровождается активацией процессов митохондрио-, ангио-, синаптогенеза, и торможением воспалительной реакции;

установлено, что применение в постишемическом периоде соединений пептидной и непептидной природы имеет высокий потенциал в стимуляции экспрессии и активности PGC-1 α , наиболее выраженный у сукцинатсодержащего препарата.

Применительно к цели исследования результативно использован следующий спектр современных методов исследования: выбранная автором модель фотохимического ишемического повреждения головного мозга полностью соответствует основным требованиям, предъявляемым к экспериментальным моделям. Показано, что локальное ишемическое повреждение префронтальной коры вызывает селективные нарушения процессов выработки условных рефлексов и сохранения памятного следа, что позволяет оценить динамику функциональных нарушений и процессов восстановления интегративной деятельности ЦНС. Используются поведенческие тесты, позволяющие объективно оценить сенсомоторный и когнитивный дефицит, вызванный ишемическим повреждением. Методом иммуноблоттинга оценивали экспрессию коактиватора PGC-1 α и PGC-1 α -

зависимых белков; иммуногистохимически определяли внутриклеточную локализацию PGC-1 α . Иммуноферментный анализ (ИФА) применяли для оценки уровня белка S100b в сыворотке крови. Уровень нейромедиаторов в ткани мозга определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Объем повреждения головного мозга экспериментальных животных оценивали при помощи магнитно-резонансной томографии. Проводилась морфометрическая оценка объема ишемического повреждения. Для оценки выраженности воспалительной реакции в области пенумбры использовали обзорное окрашивание. Достоверность результатов обеспечивалась адекватной статистической обработкой.

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

результаты исследования позволяют рассматривать PGC-1 α как информативный молекулярно-клеточный маркер тяжести ишемического поражения мозга и эффективности применяемой нейропротекторной терапии;

определены перспективы возможного практического использования: определение экспрессии и активности PGC-1 α может быть рекомендовано как один из обязательных критериев оценки эффективности в доклинических исследованиях фармакологических препаратов с потенциальной нейропротекторной активностью; для оценки активности PGC-1 α наиболее специфичным подходом является определение экспрессии PGC-1 α -зависимых белков-маркеров митохондриогенеза: транскрипционных факторов TFAM, NRF1, каталитических субъединиц субстратного участка дыхательной цепи NDUFV2, SDHA.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены с использованием современного сертифицированного оборудования и расходных материалов, в строгом соответствии с рекомендуемыми методиками, согласно утвержденному протоколу и принятым регламентам, с привлечением достаточного

количества экспериментальных животных и достаточным объемом патоморфологического материала; при методологически правильном построении дизайна работы, с использованием современных адекватных методов статистического анализа; исследование соответствует международным и российским этическим нормам по обращению с лабораторными животными;

теория (концепция работы) построена на проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными автором данными по теме диссертации;

использованы сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

установлено отсутствие противоречий авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

использованы современные методы сбора, анализа и статистической обработки данных, проведено сравнение авторских данных и полученных ранее результатов из доступных в литературе источников, научные выводы и положения обоснованны.

Личный вклад соискателя состоит в том, что:

автором разработана концепция диссертационной работы, сформулирована цель и задачи исследования, определены методы исследования, самостоятельно проведен анализ литературы по научной проблеме;

все эксперименты выполнены лично автором, самостоятельно проведены интерпретация полученных результатов и статистический анализ, сформулированы научная новизна, выводы и практические рекомендации;

автору принадлежит ведущая роль в написании научных публикаций по теме диссертации; результаты исследования представлены лично автором в докладах на российских и международных конгрессах и конференциях.

В ходе защиты диссертации критических замечаний не было. Соискателю были заданы вопросы дискуссионного характера, на которые были даны исчерпывающие ответы, полностью удовлетворившие членов совета.

На заседании 2 февраля 2023 г. диссертационный совет **принял решение:** за решение научной проблемы по выявлению особенностей нарушения механизмов регуляции внутриклеточных нейропротективных систем в условиях острой ишемии и поиску путей их коррекции, что существенно расширяет представления о патогенезе инсульта и имеет важное научно-практическое значение для патологической физиологии, присудить Шаковой Фатимат Мухамедовне ученую степень доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 19 докторов наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, 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

2 февраля 2023 г.