

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 16 декабря 2021 г. №9

О присуждении Ворониной Наталье Александровне, гражданке РФ,
ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Изучение механизмов нейропротекторного действия производных адамантана на разных стадиях экспериментального паркинсонического синдрома» по специальностям 3.3.3 – Патологическая физиология и 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология, принята к защите 14 октября 2021 года, протокол №6, 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 **Воронина Наталья Александровна**, 1993 года рождения.

В 2016 году соискатель окончила с отличием лечебный факультет Первого Московского Государственного Медицинского Университета имени И.М. Сеченова, по специальности «Лечебное дело», выдавшей диплом о высшем образовании. В 2021 году окончила аспирантуру в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» по специальности «Патологическая физиология». В настоящее время работает

врачом-терапевтом в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения города Москвы».

Диссертационная работа «Изучение механизмов нейропротекторного действия производных адамантана на разных стадиях экспериментального паркинсонического синдрома» выполнена в лаборатории общей патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Научные руководители:

Кучеряну Валериян Григорьевич – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»;

Воронина Татьяна Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова».

Официальные оппоненты:

Башкатова Валентина Германовна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии подкрепления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина»,

Яснецов Виктор Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии, заместитель заведующего отделом космической радиобиологии и фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения

науки Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук,
дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное 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 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) доктором медицинских наук, профессором, членом-корреспондентом РАН Литвицким Петром Францевичем, и заведующим кафедрой фармакологии Института биодизайна и моделирования сложных систем ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН Фисенко Владимиром Петровичем, указано, что «диссертационная работа представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, содержащую решение актуальной задачи современной патофизиологии и фармакологии: изучение механизмов нейропротекторного действия производных адамантана на основе полученных данных о патогенезе паркинсонического синдрома на разных стадиях его развития. 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, Воронина Наталья Александровна, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3 – патологическая физиология, 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология». Отзыв обсужден и

одобрен на расширенной научно-методической конференции сотрудников кафедры патофизиологии и кафедры фармакологии Института биодизайна и моделирования сложных систем ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №5, от 18.11.2021.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 9 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ. В статьях изложены основные результаты проведенных исследований. Из них большинство публикаций написаны в соавторстве, что обосновано комплексным характером проведенных исследований, авторский вклад Ворониной Натальи Александровны 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. **Воронина Н.А.**, Кучеряну В.Г., Капица И.Г., Воронина Т.А. Эффекты производных адамантана на поведенческую активность мышей на разных стадиях экспериментального паркинсонического синдрома // Патогенез. – 2019. – Т.17, №.4. – С. 57-62. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.04.57-62.
2. Кучеряну В.Г., Ветрилэ Л.А., Захарова И.А., **Воронина Н.А.** Антитела к глутамату при моделировании паркинсонического синдрома // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Том. 169. – №4. – С. 411-415.
3. **Воронина Н.А.**, Лисина О.Ю., Красильникова И.А., Кучеряну В.Г., Капица И.Г., Воронина Т. А., Сурин, А. М. Влияние гимантана на изменения Ca^{2+} и Na^{+} , вызванные активацией NMDA-каналов в культивируемых нейронах мозга крысы // Нейрохимия. – 2021. – Т.38, №.1. – С. 3-13.

4. **Воронина Н.А.**, Кучеряну В.Г., Ветрилэ Л.А., Голоборщева В.В., Капица И.Г., Воронина Т.А., Морозов С.Г. Изучение влияния гимантана на уровень провоспалительных цитокинов в нигрокудатном комплексе мозга мышей при экспериментальном паркинсонизме // Патогенез. – 2021. – Т.19, №.2. – С. 45-49. DOI: 10.25557/2310-0435.2021.02.45-49.
5. Голоборщева В.В., **Воронина Н.А.**, Овчинников Р.К., Кучеряну В.Г., Морозов С.Г. Моделирование МФТП-индуцированного паркинсонизма на генетически модифицированных мышцах // Патогенез. – 2021. – Т.19, №.2. – С. 12-23. DOI: 10.25557/2310-0435.2021.02.12-23.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

на диссертацию: заключение организации, где выполнялась работа – ФГБНУ «НИИОПП», заключение положительное, содержит рекомендацию к защите; отзыв ведущей организации – ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), отзыв положительный, замечаний и вопросов не содержит;

отзывы на автореферат прислали:

1. **Балабаньян Вадим Юрьевич**, доктор фармацевтических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории трансляционной медицины Факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;
2. **Бобынцев Игорь Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
3. **Гамирова Римма Габдульбаровна**, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики Института фундаментальной

- медицины и биологии, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Нейрокогнитивные исследования» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»;
4. **Катунина Елена Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
 5. **Нодель Марина Романовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
 6. **Тюренков Иван Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
 7. **Архипенко Юрий Владимирович**, доктор биологических наук, профессор, ведущий эксперт факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного

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

8. **Новиков Василий Егорович**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
9. **Идова Галина Вениаминовна**, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник отдела клинической нейронауки, поведения и нейротехнологий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины»;
10. **Шабанов Петр Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академии имени С.М. Кирова» Министерства обороны 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:

Башкатова Валентина Германовна – специалист в области физиологии, патофизиологии, нейробиологии, изучающая роль окислительного стресса, оксида азота (NO) и метаболических глутаматных рецепторов в механизмах нейродегенерации и в нейротоксических эффектах различных фармакологических препаратов;

Яснецов Виктор Владимирович – специалист в области экспериментальной и клинической фармакологии, изучающий особенности

нейродегенеративных процессов при различных заболеваниях головного мозга и механизмов нейропротекторного действия фармакологических средств.

Научная работа кафедры патофизиологии и кафедры фармакологии Института биодизайна и моделирования сложных систем ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) соответствует профилю работы Ворониной Н.А.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

доказано, что производный адамантана гимантан снижает степень дегенерации нигральных нейронов на ранней клинической стадии МФТП-индуцированного паркинсонического синдрома, проявляя нейропротекторное действие;

разработана научная идея о том, что антипаркинсонический эффект гимантана на ранней клинической стадии паркинсонического синдрома обусловлен его способностью снижать степень образования провоспалительных цитокинов, уровень окислительного стресса, повышать мощность антиоксидантной системы в нигрокаудатном комплексе и блокировать NMDA-глутаматные каналы, уменьшая чрезмерное поступление ионов Ca^{2+} и Na^{+} в нейроны.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано, что выраженность паркинсонической симптоматики и снижение уровня дофамина и его метаболитов усиливается на поздней стадии в сравнении с ранней клинической стадией МФТП-индуцированного паркинсонического синдрома;

применительно к проблематике диссертации **результативно использован** широкий набор патофизиологических методов – моторный дефицит животных оценивали методами исследования поведения (тест «открытое поле» Opto-Verimex 3, тест «вертикальный стержень», Тест

RotaRod), оценка уровня моноаминов в стриатуме осуществлялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), степень дегенерации нигральных дофаминергических нейронов производилась иммуногистохимическим гистоморфологическим методом с использованием моноклональных антител против тирозингидроксилазы, измерение уровня провоспалительных цитокинов в нигростриатуме осуществляли методом иммуноферментного анализа (ИФА), уровень общего окислительного и антиоксидантного статусов оценивали спектрофотометрическим методом, регистрировали биоэлектрическую активность структур мозга (ЭЭГ-исследование), изучали нарушение кальциевого и натриевого гомеостаза в культуре нейронов (микрофлуоресцентный метод);

изучен механизм нейропротекторного действия гимантана, основанный на блокаде NMDA-рецепторов, антиэксцитотоксическом и иммуномодулирующих эффектах; доказана более высокая эффективность нового препарата гимантана в сравнении с другим производным адамантана мидантаном.

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

показано, что производные адамантана являются перспективным классом химических соединений для поиска среди них веществ с нейропротекторным действием, могут быть использованы для разработки эффективной нейропротекторной терапии, направленной на остановку или снижение степени дегенерации нигростриатных дофаминергических нейронов и уменьшение прогрессирования болезни Паркинсона на начальной стадии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ: результаты получены в грамотно спланированном и выполненном исследовании с одобрения локального

Этического комитета ФГБНУ «НИИОПП»; в исследовании использовались стандартизированные шкалы, валидированные для русскоязычной аудитории; достоверность результатов исследования обусловлена достаточным объемом выборки данных;

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

идея базируется на анализе и обобщении передового отечественного и зарубежного опыта, а также на экспериментальных и клинических данных;

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 обоснованы.

Личный вклад соискателя состоит в:

в непосредственном участии во всех этапах процесса выполнения и подготовки диссертационной работы. Разработка основной научной идеи и планирование диссертационного исследования выполнено при непосредственном активном участии автора. Все ключевые эксперименты выполнены автором лично. Часть вошедших в диссертационную работу данных получена в соавторстве с другими исследователями при участии автора. Автором самостоятельно проведен анализ результатов, выполнена их статистическая обработка и интерпретация. Выводы на основе полученных результатов сформулированы автором самостоятельно. Основные публикации написаны автором самостоятельно по результатам выполненной работы.

На заседании 16 декабря 2021 года диссертационный совет **принял решение:** за решение научной задачи по расширению и углублению представлений об особенностях проявления паркинсонического синдрома на ранней (симптомной) и поздней (развернутой) стадии его развития и

изучение механизмов нейропротекторного действия производного адамантана гимантана на разных стадиях паркинсонического синдрома присудить Ворониной Наталья Александровне ученую степень кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3 – Патологическая физиология, 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 18 докторов наук по специальности 3.3.3 – Патологическая физиология, из 25 человек, входящих в состав совета, 3 доктора наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, участвовавших в заседании, проголосовали: за – 20, против 0, недействительных бюллетеней 1.

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

16 декабря 2021 г.