

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.002.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
НАУКИ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПИТАНИЯ,
БИОТЕХНОЛОГИИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 17.02.2020 г. № 1

О присуждении **Девятову Александру Андреевичу** гражданину РФ, учёной степени кандидата биологических наук.

Диссертация на тему «Изучение влияния некоторых биологически активных веществ пищи на формирование ишемического повреждения головного мозга крыс» по специальности 03.01.04–«Биохимия» принята к защите 25 ноября 2019 г., протокол № 3а диссертационным советом Д 001.002.01 на базе ФГБУН Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14, приказ Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012; № 518/нк от 28.04.2016 (приказ о переименовании).

Соискатель – **Девятов Александр Андреевич** 1992 года рождения. В 2014 году, по окончании Московского Государственного университета им. М.В. Ломоносова, получил диплом с отличием специалиста по специальности «Физиология» (специализация «Физиолог»). В 2018 году окончил аспирантуру ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» по направлению «Биологические науки», по итогам которой ему была присвоена квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь». В настоящее время продолжает работу в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» в должности научного сотрудника.

Диссертация выполнена в лаборатории энзимологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», а также на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научный центр неврологии" и на базе Факультета фундаментальной медицины Московского Государственного университета им. М.В. Ломоносова.

Научный руководитель:

Тутельян Виктор Александрович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», заведующий лабораторией энзимологии питания.

Официальные оппоненты:

Гильмиярова Фрида Насыровна – доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Чернов Николай Николаевич – доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии им. академика Т.Т. Березова медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (ИБМХ) в своём положительном заключении, подписанном доктором биологических наук, академиком РАН, директором ИБМХ, Лисицей Андреем Валерьевичем, а также кандидатом биологических наук, ведущим научным сотрудником лаборатории микросомального окисления ИБМХ Петушковой Наталией Анатольевной, указала, что диссертационная работа А.А. Девятова «Изучение влияния некоторых биологически активных веществ пищи на формирование ишемического повреждения головного мозга

крыс», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – «Биохимия», является законченным научным трудом, по результатам которого охарактеризовано действие ряда минорных компонентов пищи с антиоксидантной активностью на биохимические показатели в мозге и плазме крови при экспериментальном исследовании ишемического инсульта. Также были продемонстрированы индивидуальные особенности антиоксидантного действия данных веществ. Данная работа отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. в действующей редакции, а ее автор Девятков А.А. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 - «Биохимия».

По теме диссертации опубликованы 13 работ, общим объемом 8,629 печатных листов, в том числе 7 статей в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, среди которых 6 входят в базу Web of Science (WOS) и 5 входят в базу Scopus.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Berezhnoy D.S., Stvolinsky S.L., Lopachev A., Devyatov A, Lopacheva O.M., Kulikova O.I., Abaimov D., Fedorova T.N. Carnosine as an effective neuroprotector in brain pathology and potential neuromodulator in normal conditions//Amino acids. – 2019. – Т. 51. N 1. – P. 139-150 (1,386 печ. листов).

2. Девятков А.А., Фёдорова Т.Н., Стволинский С.Л., Белоусова М.А., Медведев О.С., Тутельян В.А. Оценка показателей окислительного статуса мозга и плазмы крови у крыс при фокальной ишемии-реперфузии// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 163. № 2. – С. 156-159 (0,462 печ. листов).

3. Федорова Т.Н., Девятков А.А., Бережной Д.С., Стволинский С.Л., Морозова М.П., Гаврилова С.А., Тутельян В.А. Оценка окислительного статуса различных зон коры головного мозга крыс Вистар при фокальной

ишемии и его модуляции карнозином//Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Т. 165. № 6. – С. 703-708 (0,693 печ. листов).

На автореферат поступило 5 отзывов:

- Егорова Алексея Михайловича, д.б.н., профессора, академика РАН, заведующего лабораторией инженерной энзимологии химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова;

- Кубатиева Аслана Амирхановича, д.м.н., профессора, академика РАН, научного руководителя Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»;

- Абрамовой Анастасии Юрьевны, к.м.н., старшего научного сотрудника лаборатории системных механизмов эмоционального стресса федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина»;

- Екаевой Ирины Викторовны, к.м.н., заведующей лабораторией радиохимии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- Максимовой Марины Юрьевны - д.м.н., профессора, руководителя 2-го неврологического отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»;

Все отзывы положительные, вопросов и критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что они являются ведущими специалистами, имеющими публикации в области биохимии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований раскрыта роль минорных компонентов пищи

карнозина и гесперитина в поддержании нормального оксидативного статуса ткани мозга при ишемии и уменьшении ишемического повреждения.

Вместе с изучением оксидативного статуса, в данной работе более глубоко раскрыты механизмы влияния изученных веществ на процессы воспаления и апоптоза при фокальной ишемии мозга.

Впервые показано, что карнозин обладает нейропротекторным действием в низких дозах, уменьшая площадь ишемического очага по сравнению с контролем как при введении с рационом перед ишемией (на 21%, $p \leq 0,05$), так и при внутрибрюшинном введении в постишемический период (на 27% и 39%, $p \leq 0,05$ соответственно в дозах 50 и 500 мг/кг м.т.). Также показано, что гесперетин при профилактическом введении с рационом проявляет выраженное нейропротекторное действие при ишемии с реперфузией, сокращая площадь ишемического очага на 30%, $p \leq 0,05$.

Доказано, что карнозин и гесперетин при ишемии с реперфузией препятствуют развитию ишемического повреждения в мозге за счёт снижения интенсивности окислительного стресса в мозге, что выражается в снижении уровня продуктов перекисного окисления липидов (от 21 до 40%, $p \leq 0,05$ для карнозина; на 31%, $p \leq 0,05$ для гесперитина), и восстанавливают антиоксидантную активность ткани мозга (от 58 до 85%, $p \leq 0,05$ для карнозина; на 115%, $p \leq 0,05$ для гесперитина). Кроме того, гесперетин повышает активность супероксиддисмутазы в мозге на 33%, $p \leq 0,05$. Карнозин, помимо снижения интенсивности окислительного стресса, препятствует развитию апоптоза при ишемии, за счёт увеличения по сравнению с ишемией активации Akt (на 272% и 197%, $p \leq 0,05$ соответственно в дозах 50 и 500 мг/кг), и нормализации соотношения Bcl-2/Bax в приочаговой зоне (1,47 и 1,10, соответственно, в дозах 50 и 500 мг/кг) от уровня при ишемии (0,67) до уровня, наблюдаемого у контрольных животных (1,00).

Установлены различия в эффектах карнозина, кверцетина и гесперитина, как представителей группы природных антиоксидантов.

Доказана перспективность дальнейшего изучения карнозина и гесперетина при острых нарушениях мозгового кровообращения.

Теоретическая значимость диссертационной работы обоснована тем, что впервые продемонстрирована способность минорных компонентов пищи, обладающих антиоксидантными свойствами, влиять на развитие ишемического повреждения мозга при их введении с рационом. Применительно к проблематике диссертации результативно использованы две классические модели фокальной ишемии головного мозга: модель с временной интралюминальной окклюзией среднемозговой артерии (СМА) и модель с электрокоагуляцией ветвей СМА, а также ряд как классических (измерение активности ферментов супероксиддисмутазы, каталазы и др.), так и современных (мультиплексный анализ, иммуноферментный анализ, вестернблоттинг) биохимических методик. Обоснованы теоретические положения, раскрывающие молекулярные механизмы антиоксидантного и нейропротекторного действия изученных минорных биологически-активных веществ пищи. Описаны основные пути действия карнозина и гесперетина на патохимический каскад при ишемии. Подтверждена взаимосвязь между улучшением оксидативного статуса ткани мозга и уменьшением площади ишемического очага. При этом, выявлены различные эффекты на ряд показателей оксидативного статуса, в зависимости от исследуемой ткани (мозг или плазма крови), чему дано подробное теоретическое объяснение. Проведён сравнительный анализ действия изученных минорных компонентов пищи на биохимические процессы при фокальной ишемии, а также сравнение с действием данных веществ на других экспериментальных моделях, на основе данных литературы. Получены новые фундаментальные данные о состоянии оксидативного статуса разных отделов головного мозга в норме и при фокальной ишемии, что позволит более корректно отбирать пробы мозга при моделировании фокальной ишемии, а также интерпретировать результаты исследований. Выявленная зависимость изменения активности антиоксидантных ферментов и продуктов перекисного

окисления липидов в ткани мозга от удалённости ишемического очага позволяет объяснить причины противоречий в оценке изменений данных показателей в работах, посвящённых исследованию окислительного стресса при ишемии.

Значение полученных автором диссертационной работы результатов для практики подтверждается тем, что разработана инновационная система оценки эффективности нейропротекторного действия минорных компонентов пищи, которая может быть использована для доклинических испытаний веществ, употребляемых с пищей, как для профилактики ишемических сосудистых заболеваний головного мозга, так и для уменьшения негативных последствий ишемического инсульта или других нарушений мозгового кровообращения. По результатам экспериментальных исследований были разработаны методические рекомендации по обогащению рационов карнозином и гесперетином для профилактики ишемического инсульта и реабилитации больных. Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что в ходе экспериментов использовались современные средства и методики проведения исследования, адекватные его цели и задачам. Работа выполнена на сертифицированном поверенном оборудовании. В научном исследовании проанализировано 234 источника литературы, в том числе 31 российский и 203 зарубежных. В ходе работы получен значительный объем экспериментальных данных. Все результаты были подвергнуты необходимой статистической обработке с привлечением программ Microsoft Office Excel 2010, StatSoft Statistica 6.4. Во всех случаях размер выборок был достаточен для проведения корректного статистического анализа. Сформулированные выводы основываются не только на данных, непосредственно полученных автором диссертации, но и на известных достижениях фундаментальных и прикладных научных дисциплин, связанных с предметом исследования.

Личный вклад соискателя состоит в том, что все проведенные в рамках работы исследования были выполнены автором самостоятельно, либо при его непосредственном участии. Автором самостоятельно осуществлен поиск и анализ литературы, освоение и совершенствование методик хирургического вмешательства, математическая обработка полученных результатов. Кроме того, автором самостоятельно были проведены все мероприятия по налаживанию и внедрению в эксперимент хирургических моделей ишемического инсульта в виварии института. Автором совместно с научным руководителем разработан дизайн экспериментов, осуществлена интерпретация полученных результатов.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается последовательным выполнением плана исследований, адекватным набором методов исследования, грамотным и всеобъемлющим обсуждением результатов, четкостью и соответствием выводов поставленным задачам исследования.

В ходе заседания диссертационного совета от 17 февраля 2020 года официальным оппонентом Черновым Н.Н. было сделано замечание о необходимости указывать всех авторов каждой работы в списке цитированной литературы. Согласно требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011 (Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления), который в части требований к оформлению библиографических записей в списке литературы ссылается на ГОСТ 7.1-2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления), в соответствии с подпунктом 5.2.6.9 которого, если у работы имеется четыре и более соавторов, допускается как указание всех соавторов, так и указание первого соавтора с добавлением в квадратных скобках сокращения «и другие» [и др.] или его эквивалента на латинском языке [et al.]. Таким образом, диссертация Девятова А.А. соответствует требованиям ГОСТ Р

7.0.11-2011 и ГОСТ 7.1-2003 в части требований к оформлению списка литературы.

Диссертация Девятова Александра Андреевича «Изучение влияния некоторых биологически активных веществ пищи на формирование ишемического повреждения головного мозга крыс» соответствует требованиям п. 9 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения учёных степеней» №842 от 24.09.2013 в действующей редакции, предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата биологических наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальности 03.01.04. – «Биохимия». В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем учёной степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 17.02.2020 г. Диссертационный совет принял решение присудить Девятову А.А. учёную степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования Диссертационный совет в количестве 27 человек, из них 8 докторов биологических наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 32 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 27 , против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета



Никитюк Дмитрий Борисович

Учёный секретарь диссертационного совета

Шилина Наталия Михайловна

17.02.2020 г.