

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО
Ярославский государственный
медицинский университет
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН
Хохлов Александр Леонидович



« 15 » _____ 2023г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – о научно-практической ценности диссертации Секунова Алексея Васильевича на тему «Роль сфинголипидов в нарушении мембрано-цитоскелетных взаимодействий и мышечной пластичности при гравитационной разгрузке постуральных мышц», представленной к защите в диссертационный совет Д 21.2.066.01 при ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ РЕЦЕНЗИРУЕМОЙ РАБОТЫ

Атрофия скелетных мышц в настоящее время является одной из ведущих проблем патофизиологии гравитационно-зависимых нарушений. Изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе явления мышечной атрофии в функционально разгруженных мышцах, делает возможным не только более глубокое понимание фундаментальных патологических процессов в мышечной ткани, но также позволяет находить точки приложения для их медикаментозной коррекции.

Диссертационная работа Секунова А.В. является актуальным научным исследованием, важным как с фундаментальной, так и прикладной точек

зрения. Она посвящена изучению мембрано-связанных патологических изменений сарколеммального цитоскелета и экспрессии изоформ тяжелых цепей миозина, как показателя мышечной пластичности, в функционально разгруженных постуральных мышцах.

Данные литературы содержат сведения о том, что функциональная разгрузка в зависимости от длительности реализует в мышечном волокне ряд важных физиологических и биохимических изменений. Так, было показано увеличение уровней мышечного церамида, образующегося вследствие сфингомиелиназного гидролиза; разрушение сарколеммальных липидупорядоченных доменов; перестройка экспрессии генов немышечных актинов; реструктуризация отдельных компонентов сарколеммального цитоскелета, изменение фенотипа мышечных волокон. В данном контексте, достаточно очевидна возможная взаимосвязь между динамикой сарколеммальных липидов и комплексом атрофических изменений в функционально разгруженном мышечном волокне.

Проведенное Секуновым А.В. исследование показывает, что сохранность сфинголипидной композиции сарколеммы критически важна для нормального морфофункционального состояния цитоскелетного аппарата мышечного волокна, а фармакологические методы, позволяющие ее реализовать, могут стать перспективными для поиска подходов коррекции гравитационно-зависимой мышечной атрофии.

В связи с этим работа Секунова А.В. представляет большой интерес не только для понимания патологических процессов, протекающих в функционально разгруженном мышечном волокне, но и несет фундаментальную основу для разработки новых подходов и методов их коррекции.

**НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОЛУЧЕННЫХ
РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В
ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертационная работа А.В. Секунова обладает научной новизной. Так было показано, что индуцированная функциональной разгрузкой активация кислой сфингомиелиназы, лежащая в основе образования сарколеммальных генераций церамида, вносит непосредственный вклад в структурную целостность липид-связанных компонентов сарколеммального цитоскелета. Увеличение количества сарколеммального церамида на разных сроках длительности функциональной разгрузки сопровождается снижением экспрессии дистрофина и бета-дистрогликана, ключевых компонентов дистрофин-ассоциированного гликопротеидного комплекса, ответственного за поддержание структурной целостности сарколеммального слоя и связь саркоплазмы с внеклеточным матриксом; ростом уровня кавеолина-3, являющегося важным компонентом организации специфических форм липидных доменов (кавеол); а также ростом экспрессии немышечного гамма-актина, охарактеризованным как компенсаторный ответ костомерного цитоскелета на снижение механического напряжения мышечного волокна.

В данном исследовании Секуновым А.В. была впервые продемонстрирована эффективность применения препаратов из группы функциональных ингибиторов кислой сфингомиелиназы в аспекте коррекции наблюдаемых изменений. Было показано что ингибирование сфингомиелиназного гидролиза, способно не только оказывать частичный нивелирующий эффект на, обусловленную функциональной разгрузкой, динамику компонентов сарколеммального цитоскелета, но и влиять на характеристики массы мышц и диаметра мышечных волокон, а также снижать экспрессию генов «быстрых» изоформ тяжелых цепей миозина, тем самым влияя на изменения мышечной пластичности.

ОБОСНОВАННОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛОЖЕНИЙ ДИССЕРТАЦИИ

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказывается использованием общепринятой

экспериментальной модели функциональной разгрузки постуральных мышц – антиортостатическое вывешивание грызунов. Эксперимент был проведен на достаточной и однородной выборке животных с использованием группы интактного контроля, на сравнении с которой интерпретировались изменения экспериментальных групп. Для исследования биоматериала использовалось сертифицированное оборудование регистрации аналитических данных, использовались стандартизированные условия выполнения лабораторных исследований.

Достоверность результатов, полученных диссертантом, не вызывает сомнений. Использованные автором методы исследования и статистической обработки информативны, современны и полностью отвечают поставленной цели и задачам исследования. Выводы, научные положения и практические рекомендации основаны на полученном результате и полностью соответствуют поставленной цели и задачам диссертационного исследования.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ РЕЗУЛЬТАТОВ

Значимость результатов диссертационной работы Секунова А.В. очевидна и характеризуется расширением представления о фундаментальной роли липидной композиции сарколеммы в аспекте атрофических изменений мышечных волокон вызванных функциональной разгрузкой.

Полученные результаты вносят вклад в развитие естественных наук в области изучения патофизиологии гравитационно-зависимых нарушений мышц. Автором показана взаимосвязь между динамикой сфинголипидов сарколеммы и изменением компонентов сарколеммального цитоскелета, что является важным при рассмотрении развития атрофического сигналинга, для которого «входными воротами» является сарколемма мышечного волокна. Также в данной работе продемонстрирована принципиальная возможность влияния церамида на экспрессию различных изоформ тяжелых цепей

миозина, что расширяет наше понимание о данном липиде не только, как о структурном компоненте биомембран, но и как о сигнальной молекуле.

Продемонстрированная автором возможность фармакологического воздействия на индуцированные функциональной разгрузкой нарушения мембрано-цитоскелетных взаимодействий и мышечной пластичности посредством снижения сарколеммальных генераций церамида на фоне использования препаратов из группы функциональных ингибиторов кислой сфингомиелиназы демонстрирует нам перспективное направление разработки безопасных клинических методов коррекции мышечной атрофии для пациентов, вынужденных длительное время соблюдать постельный режим, а также для представителей пилотируемой космонавтики, сопряженной с работой в условиях микрогравитации.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ

Диссертационная работа Секунова А.В. построена в традиционном стиле, изложена на 110 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, заключения, рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы. Работа содержит 4 таблицы и 37 рисунков. Список литературы представлен 168 источниками, из которых 9 отечественных и 159 зарубежных.

Во введении кратко представлены актуальность проблемы изучения атрофии скелетных мышц ассоциированной с изменением сарколеммальных липидных и белковых компонентов. Четко сформулирована цель и задачи исследования. Задачи соответствуют поставленной цели.

В обзоре литературы подробно представлены современные данные, доказывающие актуальность изучения сфинголипид-зависимых нарушений мембрано-цитоскелетных взаимодействий и мышечной пластичности функционально разгруженных постуральных мышц. Обзор литературы написан в хорошем академическом стиле. Автор, концентрируясь на

изучаемых молекулярных структурах, подробно описывает современные научные взгляды, формирующие основу понимания физиологии и биохимии сарколеммального цитоскелета, а также его взаимосвязь с физико-химическими паттернами формируемыми липидным составом сарколеммы. Литературный обзор построен логично, в нем использованы современные источники, как отечественные, так и зарубежные. Все представленные в этой главе материалы, имеют непосредственное отношение к изучаемой проблеме. Приведенные в обзоре данные литературы хорошо систематизированы, переход от одного раздела к другому последователен, логически обоснован, что облегчает восприятие написанного. Затронутый в обзоре круг вопросов подчинен цели и задачам исследования. В целом, обзор литературы дает четкое представление о состоянии изучаемой проблемы, актуальности темы исследования и высокой профессиональной эрудиции соискателя.

Вторая глава содержит подробное описание материалов и методов исследования. Автором детально описаны использованные в эксперименте группы животных, а также экспериментальная модель антиортостатического вывешивания животных. Секунов А.В. приводит подробное описание лабораторных методов исследования, применявшихся в диссертационной работе, с указанием используемых буферных растворов, антител и подходов к анализу биоматериала.

Третья глава представлена комплексным описанием результатов полученных в ходе лабораторных методов исследования. В данной главе представлены микрофотографии флуоресценции, результаты иммуноблоттинга и ПЦР-РВ, а также показатели массы мышц и диаметра мышечных волокон.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов. Автором логично и последовательно описываются обнаруженные в ходе исследования изменения, описывается их место в имеющемся научном знании, ставятся новые вопросы для дальнейших исследований.

После четвертой главы следует раздел «Заключение», в котором обобщаются основные результаты всех проведенных диссертантом исследований. Фактически материал убедительно документирован в таблицах и рисунках, статистически обработан, достоверность его не вызывает сомнений.

Резюмируя в целом содержание диссертационной работы, следует заключить, что Секунову А.В. удалось решить поставленные задачи в полном соответствии с целью исследования. Выводы в диссертационной работе обоснованы, логично вытекают из представленных результатов исследования.

Автореферат отражает основное содержание диссертационной работы. Иллюстративный материал, представленный автором, информативен и в полной мере демонстрирует результаты проведенного исследования.

Исследования, проведенные в рамках данной диссертационной работы, были поддержаны грантом РФФИ №19-315-90099. По теме и материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 2 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России; 3 – в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science; 14 – входящих в литературную базу данных РИНЦ.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВНЕДРЕНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Результаты исследования могут быть применены в научно-образовательной деятельности медицинских вузов Российской Федерации по соответствующим разделам патологической физиологии, нормальной физиологии и биохимии, в учреждениях научно-исследовательского профиля, занимающихся проблемами космической биологии и медицины, медицинской реабилитации. Помимо этого, полученные результаты могут стать основой для комплекса клинических испытаний предложенных автором подходов к коррекции атрофических нарушений мышц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Секунова Алексея Васильевича на тему «Роль сфинголипидов в нарушении мембрано-цитоскелетных взаимодействий и мышечной пластичности при гравитационной разгрузке постуральных мышц» выполненная под руководством доктора медицинских наук (03.03.01 Физиология), профессора Брындиной Ирины Георгиевны, является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом на актуальную тему, в котором содержатся новые подходы к рассмотрению и решению актуальной задачи патофизиологии гравитационно-зависимых нарушений мышц – мышечной атрофии.

По новизне, научной и практической ценности полученных результатов, перспективам их практического применения диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., с изменениями от 01.10.2018 г., Постановления Правительства Российской Федерации № 1168, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук: решает актуальные задачи экспериментальной патофизиологии (получены данные о взаимосвязи между ростом уровня сарколеммального церамида при функциональной разгрузке разной длительности и изменениями компонентов дистрофин-ассоциированного гликопротеидного комплекса, связанного с ним костамерного немышечного гамма-актина, а также изменениями генной экспрессии изоформ ТЦМ, характеризующих мышечную пластичность); содержит решение важной научной задачи патофизиологии гравитационно-зависимых мышечных нарушений (применение функционального ингибитора кислой сфингомиелиназы, снижающего активность процессов сфингомиелиназного гидролиза в сарколемме мышечных волокон постуральных мышц, способно

оказывать частичный нивелирующий эффект на обусловленное функциональной разгрузкой развитие изменений в экспрессии сарколеммальных белков и мышечной пластичности, снижение мышечной массы и диаметра мышечных волокон). Автор диссертационной работы заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв обсужден на совместном заседании кафедр нормальной физиологии с биофизикой и патофизиологии ФГБОУ ВО Ярославский ГМУ Минздрава России (протокол № 7 от 15.05.2023).

Заведующий кафедрой нормальной физиологии с биофизикой
ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук

(14.00.02 – Анатомия человека, 03.00.13–Нормальная физиология),

профессор

Маслюков Петр Михайлович

Заведующий кафедрой патофизиологии
ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук

(14.00.16 – Патологическая физиология),

профессор

Михайлов Вадим Петрович

Подписи профессора Петра Михайловича Маслюкова и профессора Михайлова Вадима Петровича заверяю.

Ученый секретарь,

доктор медицинских наук, профессор

Мельникова И.М.

15.05.2023г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Адрес: 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, д.5.
Тел.: (4852)30–56–41.
E-mail: rector@ysmu.ru.