

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.066.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В.И. РАЗУМОВСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ,
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 29 июня 2023г. № 7

О присуждении Секунову Алексею Васильевичу, гражданину РФ, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Роль сфинголипидов в нарушении мембрано-цитоскелетных взаимодействий и мышечной пластичности при гравитационной разгрузке постуральных мышц» по специальности 3.3.3. Патологическая физиология принята к защите 13 апреля 2023 года (протокол заседания №5) диссертационным советом 21.2.066.01, созданным на базе ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им В.И. Разумовского Минздрава России, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112; приказ №105/нк от 11 апреля 2021 года.

Соискатель Секунов Алексей Васильевич, 7 сентября 1994 года рождения, в 2018 году окончил ФГБОУ ВО Ижевская ГМА Минздрава России. Освоена программа подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре (год окончания – 2021) при ФГБОУ ВО Ижевская ГМА

Минздрава России, работает в должности лаборанта-исследователя АУП ООО «ЭКО СТИЛЬ».

Диссертация выполнена на кафедре патологической физиологии и иммунологии ФГБОУ ВО Ижевская ГМА Минздрава России.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки УР Брындина Ирина Георгиевна, ФГБОУ ВО Ижевская ГМА Минздрава России, кафедра патологической физиологии и иммунологии, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты: Герасимова-Мейгал Людмила Ивановна, доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО Петрозаводский ГУ Минобрнауки России, кафедра физиологии человека и животных, патофизиологии, гистологии, профессор кафедры; Капилевич Леонид Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО Томский ГУ Минобрнауки России, кафедра спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины, заведующий кафедрой, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация ФГБОУ ВО Ярославский ГМУ Минздрава России, город Ярославль, в своем положительном отзыве, подписанном Маслюковым Петром Михайловичем, доктором медицинских наук, профессором, кафедра нормальной физиологии с биофизикой, заведующим кафедрой и Михайловым Вадимом Петровичем, доктором медицинских наук, профессором, кафедра патологической физиологии, заведующим кафедрой, указала, что диссертационная работа Секунова Алексея Васильевича 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 24.09.2013г., в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016г., с изменениями от 01.10.2018г., 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 тяжелых цепей миозина, 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.

Соискатель имеет 21 опубликованную работу, в том числе по теме диссертации опубликовано 14 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ. Все работы посвящены изучению взаимосвязей между гравитационно-зависимой патологией постуральных скелетных мышц и церамид-ассоциированным сфинголипидным сигналингом, реализующимся в условиях функциональной разгрузки мышечных волокон, а также методам медикаментозной коррекции данных патологических состояний. Сведения об опубликованных соискателем

работах по теме диссертации достоверны, а в самом диссертационном исследовании содержатся ссылки на авторов и источники заимствования. Общий объем работ 3,8 п.л., авторский вклад Секунова Алексея Васильевича составляет 83%.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

1. Clomipramine counteracts lipid raft disturbance due to short-term muscle disuse / I.G. Bryndina, M.N. Shalagina, A.V. Sekunov, A.L. Zefirov, A.M. Petrov // *Neuroscience Letters*. – 2018. – Vol. 664. – P. 1–6.
2. Changes in membrane ceramide pools in rat soleus muscle in response to short-term disuse / A.M. Petrov, M.N. Shalagina, V.A. Protopopov, V.G. Sergeev, S.V. Ovechkin, N.G. Ovchinina, A.V. Sekunov, A.L. Zefirov, G.F. Zakirjanova, I.G. Bryndina // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 19. – P. 4860.
3. Early lipid raft-related changes: interplay between unilateral denervation and hindlimb suspension / I.G. Bryndina, M.N. Shalagina, V.A. Protopopov, A.V. Sekunov, A.L. Zefirov, G.F. Zakirjanova, A.M. Petrov // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 1–20.
4. Muscle plasticity under functional unloading: effects of an acid sphingomyelinase inhibitor clomipramine / A.V. Sekunov, V.A. Protopopov, V.V. Skurygin, M.N. Shalagina, I.G. Bryndina // *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. – 2021. – Vol. 57. – P. 925–935.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

- из ФГБОУ ВО Северный ГМУ Минздрава России, от доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой патологической физиологии Соловьевой Наталии Владиславовны;
- из ФГБОУ ВО Пермский ГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России от доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой патологической физиологии Гуляевой Инны Леонидовны;

- из ФГБОУ ВО Мордовский ГУ им. Н.П. Огарёва от доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой нормальной и патологической физиологии Власовой Татьяны Ивановны;
- из ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России от доктора биологических наук, доцента, заведующего кафедрой нормальной физиологии Горста Виктора Рудольфовича;
- из ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии от доктора биологических наук, профессора, заведующего лабораторией физико-химической и экологической патофизиологии Карганова Михаила Юрьевича.

Все отзывы положительные, вопросов и замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их достижениями в области гравитационной патофизиологии скелетных мышц, наличием публикаций в соответствующей сфере и способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: разработана научная концепция реструктуризации липидных рафтов и ассоциированных с ними компонентов субсарколеммального цитоскелета и перестройки фенотипа постуральной скелетной мышцы в ответ на генерации церамида, возникающие на фоне усиления сфингомиелиназного гидролиза при функциональной разгрузке; предложена оригинальная научная гипотеза о том, что применение ингибитора кислой сфингомиелиназы, подавляющего усиление сфингомиелиназного гидролиза, уменьшит делокализацию и деградацию компонентов сарколеммального цитоскелета в разгруженной постуральной мышце в результате угнетения генерации мембранного церамида, влияющего в том числе на трансформацию

миозинового фенотипа разгруженной мышцы; доказана перспективность использования функциональных ингибиторов кислой сфингомиелиназы для предотвращения обусловленных функциональной разгрузкой гравитационно-зависимых нарушений постуральных мышц; введены новые для отечественной гравитационной патофизиологии понятия, такие как «сарколеммальные генерации церамида», «сфинголипид-зависимая перестройка субсарколеммального цитоскелета», «нарушения мембрано-цитоскелетных взаимодействий».

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: доказаны положения, расширяющие представления о фундаментальной роли липидного микроокружения и дистрофин-ассоциированного гликопротеидного комплекса в мембранной динамике и структурной целостности сарколеммального мышечного компонента в условиях функциональной разгрузки. Применительно к проблематике диссертации результативно использована экспериментальная модель гравитационной разгрузки, комплекс существующих базовых методов исследования компонентов сарколеммального цитоскелета и анализа мышечной пластичности; изложены идеи о важности роли сфинголипидов мышечных волокон в реализации мембрано-цитоскелетных взаимодействий индуцированных функциональной разгрузкой, а также принципиальной возможности воздействия на данные процессы посредством снижения активности сфингомиелиназного гидролиза; раскрыты существенные патогенетические компоненты сфинголипид-зависимого атрофического сигналинга в функционально-разгруженной постуральной мышце; изучены связи между усилением сарколеммальной генерации церамида и реорганизации компонентов субсарколеммального цитоскелета и изменением экспрессии «быстрых» изоформ тяжелых цепей миозина при функциональной разгрузке разной длительности.

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

внедрены в учебный процесс в виде учебно-методических материалов; определены перспективы использования полученных результатов для разработки мероприятий по коррекции гравитационно-зависимого атрофического процесса и дисфункции постуральных мышц; создано дополнение к подходу анализа колокализации сарколеммальных иммунофлуоресцентных меток от церамида и кавеолина-3; представлена возможность использования функциональных ингибиторов кислой сфингомиелиназы для воздействия на индуцированные функциональной разгрузкой процесс генерации церамида в сарколемме мышечных волокон и ассоциированные с ним изменения компонентов сарколеммального цитоскелета и мышечной пластичности.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что данные получены на достаточной и однородной выборке экспериментальных животных, на сертифицированном оборудовании с применением валидированных методик; воспроизводимость результатов подтверждена адекватными методами статистического анализа; теория построена на достоверных и проверяемых данных, касающихся сфинголипид-зависимых нарушений мембрано-цитоскелетных взаимодействий и мышечной пластичности при гравитационной разгрузке постуральных мышц; идея базируется на анализе и обобщении опыта других исследователей, изучавших значение сфинголипидного сигналинга в гравитационно-зависимой атрофии постуральных мышц, а также методики воздействия на состояния, связанные с ростом уровней мембранного церамида; использованы сравнение авторских данных, полученных в ходе диссертационного исследования с результатами ранее проведенных исследований о положительном влиянии функциональных ингибиторов кислой сфингомиелиназы на внутриклеточные сигнальные пути и системы регуляции синтеза белка; установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами ранее проведенных независимых исследований постуральных мышц на фоне функциональной

разгрузки, затрагивающих отдельно вопросы изменения липидного состава сарколеммы, уровней экспрессии белков сарколеммального цитоскелета, а также изменения мышечной пластичности; использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора объектов (единиц) наблюдения и измерения.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования; в постановке экспериментов на лабораторных животных с использованием общепринятой модели разгрузки задних конечностей с последующим забором биологического материала, пробоподготовкой и лабораторным анализом; в обработке и анализе экспериментальных данных; в написании и оформлении всех разделов диссертации, основных публикаций по теме диссертации, сообщений и докладов на научных конференциях и конгрессах.

В ходе защиты диссертации были высказаны пожелания, касающиеся дальнейшего углубления исследований в сторону получения данных о более отдаленных эффектах функциональной разгрузки.

Соискатель, Секунов Алексей Васильевич, с пожеланием согласился.

На заседании 29.06.2023 г. диссертационный совет принял решение – за разработку теоретических положений, имеющих значение для патологической физиологии гравитационно-зависимых нарушений мышц, и предложение научно обоснованных подходов к коррекции сфинголипид-ассоциированных нарушений мембрано-цитосклетных взаимодействий и мышечной пластичности при гравитационной разгрузке постуральных мышц, присудить Секунову А.В. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 6 докторов наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую

защиту 0 человек, проголосовали: за – 19, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель

диссертационного совета 21.2.066.01

Заслуженный деятель науки РФ,

доктор медицинских наук, профессор

Киричук Вячеслав Федорович

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.066.01

доктор медицинских наук, профессор

Осколкова Анна Ивановна

29.06.2023

Подпись

Начальник



Иванова И.В. Ветозкина