

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Денисовой Алины Евгеньевны
«Действие пептидных препаратов на экспрессию генов
в условиях экспериментальной модели преходящей ишемии мозга у крыс»,
представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки)

Во всем мире ишемический инсульт продолжает занимать лидирующие позиции среди причин стойкой инвалидизации и смертности. Хотя в последние десятилетия наблюдается тенденция к снижению смертности и заболеваемости инсультом, социально-экономическая нагрузка от последствий данного заболевания по-прежнему высока. В настоящее время доказанной и эффективной лекарственной терапией является внутривенный тромболизис, применение которого ограничено строгими противопоказаниями и так называемым «терапевтическим окном». В связи с этим существует острая необходимость в поиске новых профилактических и лечебных стратегий ведения пациентов с ишемическим инсультом. Известно, что ишемически-реперфузионное повреждение головного мозга запускает каскад патологических процессов, включая эксайтотоксичность, воспаление, окислительный стресс и митохондриальные нарушения. Перспективным в поиске новых способов их коррекции является разработка фармакологически активных веществ, способных эффективно влиять на течение данных патологических процессов. Накопление знаний о молекулярных механизмах ишемически-реперфузионного повреждения помогает в создании инновационных терапевтических средств. Целью работы Денисовой Алины Евгеньевны явилось изучения влияния пептидных соединений глипролинового ряда на экспрессию ряда генов, принимающих участие в реализации воспаления и нейросигнализации в условиях экспериментальной модели ишемии. Для достижения поставленной цели автором был применен комплексный подход с использованием современных молекулярно-генетических методов, таких как секвенирование РНК (RNA-seq) с последующим подтверждением результатов с

помощью метода ОТ-ПЦР. При этом достаточный объем материала, его новизна и адекватно выполненные лабораторные исследования обеспечили полноту достижения цели исследования.

В результате выполненной работы впервые в условиях актуальной модели экспериментальной ишемии головного мозга показано влияние на экспрессию генов применяющегося в клинической практике метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролина, а также перспективных к клиническому применению пептидов глипролинового ряда (PGP и PGPL). Доказано, что происходит инициация противовоспалительного и нейротрансмиссивного ответов, противодействующих ишемически-реперфузионному повреждению нервной ткани. PGP и PGPL продемонстрировали положительное влияние на процессы передачи сигналов в центральной нервной системе.

Полученные автором данные об ответе транскриптома в условиях ишемически-реперфузионного повреждения сопоставимы с мировыми научными данными и представляют несомненный научный и практический интерес, служат основой для дальнейшего углубленного изучения в области молекулярной биологии, экспериментальной неврологии и фармакологии. Выявленное в исследовании влияние метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролина на экспрессию генов систем воспаления, иммунитета и нейросигнализации приблизило научный мир к пониманию его нейропротективного механизма.

Автореферат Денисовой Алины Евгеньевны построен по традиционному плану, полностью соответствует требованиям ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации к оформлению авторефератов на соискание ученой степени кандидата наук. Цель и задачи исследования сформулированы четко и грамотно. Достоверность результатов, логичность и обоснованность выводов работы не вызывают сомнений, а практические рекомендации органично вытекают из представленного материала. Выводы полностью соответствуют цели и поставленным задачам.

По теме диссертации опубликовано 7 статей, 6 из которых изданы в рецензируемых медицинских журналах (по специальности «Генетика»), рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

На основании представленного автореферата, учитывая актуальность выбранной темы и высокий научно-методический уровень проведения исследований, можно заключить, что диссертация Денисовой Алины Евгеньевны полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика.

Выражаю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета ПДС 0300.005 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и их дальнейшую обработку.

Профессор кафедры
фундаментальной и
клинической биохимии ФГБОУ
ВО «Кубанский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации, д.м.н., доцент

Тел. +7 (861) 268-02-30
E-mail: son_sunytch79@mail.ru
350063, г. Краснодар,
ул. Митрофана Седина, д. 4

10.09.2025 г.



Басов Александр
Александрович



ОТЗЫВ
на автореферат диссертации Денисовой Алины Евгеньевны
«Действие пептидных препаратов на экспрессию генов
в условиях экспериментальной модели преходящей ишемии мозга у крыс»,
представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки)

Ишемический инсульт остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения во всем мире. Поэтому выяснение основных патологических механизмов ишемического инсульта может оптимизировать стратегии лечения, тем самым улучшая прогноз для пациента. Накопившиеся литературные данные свидетельствуют о том, что дисбаланс в системах иммунитета и воспаления играет решающую роль в прогрессировании ишемического инсульта. Поэтому влияние на вышеуказанные системы с помощью фармакологически активных веществ является перспективной стратегией в лечении ишемического инсульта. Диссертация Денисовой Алины Евгеньевны посвящена изучению экспрессии генов в условиях экспериментальной модели ишемии головного мозга у крыс, а также под влиянием различных пептидных соединений (семакс, Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Leu). Актуальность и научная новизна работы диссертанта не вызывает сомнений.

В работе Денисовой Алины Евгеньевны в рамках экспериментальной модели ишемии головного мозга у крыс, а также под влиянием препарата семакс, при использовании высокопроизводительного метода секвенирования РНК (RNA-seq) был изучен ответ транскриптома. Идентифицированы сотни дифференциально экспрессируемых генов и определены их функциональные ассоциации. Так, под действием семакса изменили свою экспрессию гены, ответственные за функционирование иммунной, нервной и воспалительной систем, причем влияние семакса на ответ генома было противоположно действию ишемии.

Полученные данные указывают на сложную геномную организацию клеток головного мозга в условиях ишемического повреждения, а также под воздействием пептидных препаратов. Эти результаты могут помочь исследователям верифицировать терапевтические мишени при разработке лекарственных препаратов с целью лечения ишемического инсульта.

Диссертационная работа Денисовой Алины Евгеньевны является законченным научным исследованием, выполненным с применением современных молекулярно-генетических, лабораторных и статистических методов. Выводы и практические рекомендации обоснованы и вытекают из поставленной цели и задач исследования.

Автореферат построен по традиционному принципу, который соответствует требованиям Высшей Аттестационной Комиссии Российской Федерации к оформлению авторефератов на соискание ученой степени. Замечаний по автореферату нет. По теме диссертации опубликовано

7 статей, 6 из которых опубликованы в рецензируемых медицинских журналах (по специальности «Генетика»), рекомендованных ВАК (в том числе в иностранных журналах, индексируемых Scopus и Web of Science).

Учитывая актуальность выбранной темы и высокий научно-методический уровень проведения исследований, можно заключить, что диссертация Денисовой Алины Евгеньевны полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1от 22.01.2024 г., а её автор, Денисова Алина Евгеньевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика.

Выражаю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета ПДС 0300.005 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и их дальнейшую обработку.

ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ,
Биолог, к.б.н.
Малахо Софья Гарифовна



17.09.2025

125284, г.Москва, пр-д 2-й Боткинский, д.5,
+7-499-4900303 (доб. 59-55), molecul_bio_lab@botkinmoscow.ru

Согласен Малахо С.Т. Заверено!



ОТЗЫВ
на автореферат диссертации Денисовой Алины Евгеньевны
«Действие пептидных препаратов на экспрессию генов
в условиях экспериментальной модели преходящей ишемии мозга у крыс»,
представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки)

Несмотря на прогрессивные улучшения в новых стратегиях лечения и реперфузии, ишемический инсульт остается одной из причин смертности и инвалидизации людей во всем мире. В настоящий момент различные нейропротективные стратегии тестируются на экспериментальных моделях ишемии головного мозга с целью расширить терапевтическое окно и уменьшить тяжесть ишемического повреждения головного мозга. Одним из препаратов, который активно применяется в клинической практике с 90-х годов, является гептапептид семакс. Однако, молекулярные механизмы его действия до сих пор неизвестны. В настоящее время в качестве перспективных фармакологически активных веществ с нейропротективным действием рассматриваются также глипролины Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu. Диссертационное исследование Денисовой Алины Евгеньевны посвящено изучению влияния некоторых пептидов глипролинового ряда (семакс, Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu) на экспрессию генов в условиях экспериментальной модели фокальной ишемии головного мозга. Для достижения поставленной цели автор использовал комплексный подход и современные методы: для контроля за моделью экспериментальной ишемии головного мозга у крыс была выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга; ответ транскриптома в условиях ишемии и при влиянии семакса был исследован с помощью полногеномного секвенирования (RNA-seq); с помощью метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией было изучено влияние пептидов Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu на экспрессию некоторых генов систем воспаления и нейросигнализации, а также с помощью данного метода подтверждены результаты полногеномного исследования. Актуальность и научная новизна исследования не вызывают сомнения.

В рамках диссертационного исследования в условиях модели экспериментальной ишемии головного мозга было идентифицировано большое количество генов, достоверно изменивших свою экспрессию. В работе продемонстрировано, что в условиях экспериментальной ишемии семакс вызывал повышение экспрессии генов, ответственных за нейросигнализацию, и подавлял экспрессию генов системы воспаления. Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu также влияли на некоторые гены, участвующие в передаче нервных сигналов. Полученные данные могут указывать на нейропротективный эффект вышеуказанных пептидов.

Автореферат Денисовой Алины Евгеньевны построен по традиционному принципу, который соответствует требованиям Высшей Аттестационной Комиссии Российской Федерации

к оформлению авторефератов на соискание ученой степени. Адекватно спланированная экспериментальная работа, выполненные генетические, гистологические исследования и лабораторные тесты обеспечивают полноту достижения цели исследования. Достоверность данных, логичность и обоснованность выводов работы не вызывают сомнений. Выводы и практические рекомендации, основанные на результатах работы, сформулированы лаконично и представляют особую ценность для фундаментальных исследований в области генетики, патофизиологии, фармакологии и экспериментальной неврологии.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе в иностранных журналах, входящих в базу данных Scopus и Web of Science.

Учитывая актуальность выбранной темы и высокий научно-методический уровень проведения исследований, можно заключить, что диссертация Денисовой Алины Евгеньевны полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Денисова Алина Евгеньевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика.

Выражаю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета ПДС 0300.005 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и их дальнейшую обработку.

Заведующий лабораторией исследований молекулярных механизмов долголетия Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», доктор медицинских наук



Шкурников Максим Юрьевич

«24» сентября 2025 г.

Подпись доктора медицинских наук Шкурникова Максима Юрьевича заверяю:

Декан факультета биологии и биотехнологии
Косовенский



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», 109028, г. Москва, Покровский бульвар, д.11, телефон: +7495771-32-32, электронная почта: hse@hse.ru, сайт hse.ru



**ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО - БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР МОЗГА И НЕЙРОТЕХНОЛОГИЙ»
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО - БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА
(ФГБУ «ФЦМН» ФМБА РОССИИ)**

ул. Островитянова, д. 1, стр. 10, Москва, 117513, тел.: 8 (495) 280-35-50, e-mail: info@fccps.ru, fcmn@fmbamail.ru
ОКПО 31574002 ОГРН 1187746642302 ИНН 7728434750 КПП 772801001

**ОТЗЫВ
на автореферат диссертации Денисовой Алины Евгеньевны
«Действие пептидных препаратов на экспрессию генов
в условиях экспериментальной модели преходящей ишемии мозга у крыс»,
представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 1.5.7. Генетика (медицинские науки)**

Ишемический инсульт (ИИ) остается одной из основных причин смертности во всем мире и связан с высоким уровнем инвалидизации. В результате ИИ происходит изменение мозгового кровообращения, нарушается доставка кислорода и энергетический баланс, приводя к синаптической дисфункции, окислительному стрессу, нейровоспалению, апоптозу и, как следствие, к массивной гибели нейронов. Поэтому разработка или усовершенствование уже имеющихся терапевтических методов, направленных на вышеуказанные процессы, может помочь уменьшить ишемическое повреждение и улучшить исход заболевания. Экспериментальные модели ишемии на животных имеют важное значение для понимания патофизиологических механизмов ИИ, а также для тестирования различных методов лечения, которые могли бы применяться как самостоятельное, так и в сочетании с тромболизисом/тромбэктомией. С целью поиска терапевтических мишеней и механизмов действия веществ, активно применяются транскриптомные технологии. Денисовой Алиной Евгеньевной в диссертационном исследовании для изучения действия пептидов была использована модель фокальной ишемии, которая наиболее точным образом воспроизводит клиническую ситуацию с окклюзией внутренней сонной и средней мозговой артерий с последующей тромбэктомией. В рамках данной модели были получены данные о генах и особенностях их экспрессии, а также изучено влияние семакса. Несмотря на то что препарат в течение многих лет

применяется в клинической практике, точные механизмы его действия до конца не изучены. Денисовой Алиной Евгеньевной были получены новые данные об экспрессии генов, которые дали новые представления о точках приложения для семакса. В связи с вышеизложенным, научная новизна и актуальность работы не вызывают сомнений. В фокусе исследования были гены, участвующие в воспалении и передаче сигналов в головном мозге. Было показано влияние на данные гены препарата семакс, а также перспективных глипролинов – Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu.

Данные, полученные Денисовой Алиной Евгеньевной, несомненно важны для дальнейших научных исследований в областях генетики, фармакологии и экспериментальной неврологии.

Цель работы сформулирована четко, поставленные задачи способствовали достижению цели, работа выполнена с использованием современных молекулярно-генетических методик и достаточного количества экспериментальных образцов. Полученные данные обработаны с применением актуальных статистических методов. Сформулированные выводы аргументированы и логически вытекают из результатов исследования.

Диссертационная работа Денисовой Алины Евгеньевны является законченным научным исследованием, автореферат отражает основные положения диссертационного исследования и оформлен в соответствии с требованиями Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Российской Федерации к оформлению авторефератов на соискание ученой степени. Замечаний по автореферату нет.

По теме диссертации опубликовано 7 статей, 6 из которых опубликованы в рецензируемых медицинских журналах (по специальности «Генетика»), рекомендованных ВАК Российской Федерации.

Учитывая актуальность выбранной темы и высокий научно-методический уровень проведения исследований, можно заключить, что диссертация Денисовой Алины Евгеньевны полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых

степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1от 22.01.2024 г., а её автор, Денисова Алина Евгеньевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика.

Выражаю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета ПДС 0300.005 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и их дальнейшую обработку.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный центр мозга и нейротехнологий»
Федерального медико-биологического агентства России
Врач физической и реабилитационной медицины, к.м.н.
Черкашова Эльвира Андреевна

«22» сентября 2025года



117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 10
8(495)2803550, suvorov.a@fccps.ru