

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПДС 0300.005
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА
ЛУМУМБЫ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 01.10.2025 г., протокол № 10-3

О присуждении Денисовой Алине Евгеньевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Действие пептидных препаратов на экспрессию генов в условиях экспериментальной модели преходящей ишемии мозга у крыс» по специальности 1.5.7. Генетика в виде рукописи принята к защите 18.06.2025, протокол №10-ПЗ, диссертационным советом ПДС 0300.005 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; приказ от 14 июня 2022 года №379).

Соискатель Денисова Алина Евгеньевна 1990 года рождения, в 2013 году окончила факультет фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» по специальности «Лечебное дело».

В 2013 – 2015 гг. прошла клиническую ординатуру по специальности «Неврология» на кафедре фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии медико-биологического факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

В 2015 – 2018 гг. обучалась в очной аспирантуре на кафедре фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии медико-биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по программе подготовки

научно-педагогических кадров по направлению подготовки «Клиническая медицина».

С 2014 г. – по настоящее время соискатель работает старшим лаборантом кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2015 – 2018 гг. году соискатель работала врачом-неврологом лечебно-диагностического центра стационара Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница Российской академии наук».

В 2017 году принята на должность врача-невролога неврологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения города Москвы».

С 2020 – по настоящее время работает в должности врача-невролога отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №31 имени академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы»

Диссертация выполнена на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – Губский Леонид Васильевич, доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник лаборатории нейрогенетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России.

Официальные оппоненты:

1. Писарев Владимир Митрофанович, доктор медицинских наук (1.5.7. Генетика), профессор, заведующий лабораторией и главный научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов критических состояний НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР).

2. Яснецов Виктор Владимирович, доктор медицинских наук (1.5.7. Генетика), ведущий научный сотрудник – заведующий лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии, заместитель заведующего

отделом космической радиобиологии и фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук (ГНЦ РФ – ИМБП РАН).

3. Полоников Алексей Валерьевич, доктор медицинских наук (1.5.7. – Генетика), профессор, директор научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КГМУ).

Официальные оппоненты дали положительные отзывы о диссертации. В заключениях отзывов оппонентов указано, что диссертация 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.

Соискатель имеет 7 статей, все по теме диссертации, из них 6 работ опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных «Перечнем РУДН», «Перечнем ВАК», из них 3 в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах данных «Scopus» и «Web of Science». Результаты исследований представлены в 4 тезисах, опубликованных в сборниках научных конференций. Общий объем публикаций 5,4 п.л. (87 страниц). Авторский вклад 82,7 % (72 страницы).

Наиболее значимые публикации:

1. Дергунова, Л.В. Пептидный препарат АКТГ(4-7)PGP (семакс) подавляет транскрипцию генов провоспалительных медиаторов, индуцированную обратимой ишемией мозга крыс / Л.В. Дергунова, В.Г. Дмитриева, И.Б. Филиппенков, В.В. Ставчанский, А.Е. Денисова, В.В. Южаков, Л.Е. Севанькаева, Л.В. Валиева, О.Ю. Сударкина, Л.В. Губский, Н.Ф. Мясоедов, С.А. Лимборская// Молекулярная биология. – 2021. – Т.55, – №3. – С. 402-411. (RSCI)

2. Сударкина, О.Ю. Исследование механизма нейропротективного действия пептидного препарата Семакс в мозге крыс в условиях ишемии-реперфузии / О.Ю. Сударкина, В.Г. Дмитриева, И.Б. Филиппенков, В.В. Ставчанский, А.Е. Денисова, Л.В. Губский, С.А. Лимборская, Л.В. Дергунова // Медицинская генетика. – 2020. – №5(214). – С. 76-78. (RSCI)

3. Filippenkov, I.B. Novel Insights into the Protective Properties of ACTH (4-7)PGP (Semax) Peptide at the Transcriptome Level Following Cerebral Ischaemia-Reperfusion in Rats / I.B. Filippenkov, V.V. Stavchansky, A.E. Denisova, V.V. Yuzhakov, L.E. Sevan`kaeva, O.Y. Sudarkina, V.G. Dmitrieva, L.V. Gubsky, N.F. Myasoedov, S.A. Limborska, L.V. Dergunova // Genes. – 2020. – V.11, – №6. – P. 1-17. (WoS)

4. Sudarkina, O.Yu. Brain Protein Expression Profile Confirms the Protective Effect of the ACTH(4-7)PGP Petide (Semax) in a Rat Model of Cerebral Ischemia-Reperfusion / O.Yu Sudarkina, I.B. Filippenkov, V.V. Stavchansky, A.E. Denisova, V.V. Yuzhakov, L.E. Sevan`kaeva, L.V. Valieva, J.A. Remizova, V.G. Dmitrieva, L.V. Gubsky, N.F. Myasoedov, S.A. Limborska, L.V. Dergunova // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – V.22, – №12. – P. 1-16. (WoS)

5. Stavchansky, V.V. Insight into Glyproline Peptides Activity through the Modulation of the Inflammatory and Neurosignaling Genetic Response Following Cerebral Ischemia-Reperfusion / V.V. Stavchansky, I.B. Filippenkov, J.A. Remizova, A.E. Denisova, I.V. Mozgovoy, L.V. Gubsky, N.F. Myasoedov, L.A. Andreeva, S.A. Limborska, L.V. Dergunova // Genes. – 2022. – V.13, – №12. – P.1-15. (WoS)

На автореферат диссертации поступили положительные, не содержащие критических замечаний отзывы:

- Малахо Софьи Гарифовны – гражданки Российской Федерации, кандидата биологических наук (03.00.03 Молекулярная биология), биолога Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы;

- Басова Александра Александровича – гражданина Российской Федерации, доктора медицинских наук (03.01.04 Биохимия, 14.03.03 Патологическая физиология), доцента, профессора кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- Черкашовой Эльвиры Андреевны – гражданки Российской Федерации, кандидата медицинских наук (3.1.24. Неврология, 3.3.3. Патологическая физиология), врача физической и реабилитационной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России;

- Шкурникова Максима Юрьевича – гражданина Российской Федерации, доктора медицинских наук (3.3.3. Патологическая физиология), заведующего лабораторией исследований молекулярных механизмов долголетия Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики».

В отзывах отмечена актуальность проведенного исследования, достоверность полученных данных, научная новизна и практическая значимость для дальнейших исследований механизмов ишемически-реперфузионного повреждения головного мозга и поиска терапевтических мишеней.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их высокой квалификацией, наличием научных трудов и публикаций, соответствующих теме оппонируемой диссертации.

Доктор медицинских наук Писарев Владимир Митрофанович является крупным специалистом в области медицинской генетики и иммунологии. В фокусе его научных интересов находится изучение молекулярно-генетических механизмов различных неотложных состояний (ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, сепсис и др.). Работы посвящены обнаружению связанных с данными состояниями биологических маркеров, которые определяют течение и исход заболеваний, а также поиску патогенетически значимых молекулярных мишеней. У Владимира Митрофановича имеются также работы, посвященные изучению влияния различных форм внеклеточной ДНК (cfDNA) на уровни экспрессии генов, вовлеченных в нейрогенез.

Основные публикации Писарева Владимира Митрофановича по тематике диссертационного исследования:

1. Filev A.D. Effect of Xenon Treatment on Gene Expression in Brain Tissue after Traumatic Brain Injury in Rats / A.D. Filev, D.N. Silachev, I.A. Ryzhkov, K.N. Lapin, A.S. Babkina, O.A. Grebenchikov, V.M. Pisarev // Brain Sciences. - 2021 Jul 3. – V. 11, – № 7. – P. 889. – doi: 10.3390/brainsci11070889. PMID: 34356124; PMCID: PMC8301933.

2. Filev A.D. Oxidized Cell-Free DNA Rapidly Skews the Transcriptional Profile of Brain Cells toward Boosting Neurogenesis and Neuroplasticity / S.V. Kostyuk, P.E. Umriukhin, V.M. Pisarev // Current Issues in Molecular Biology. - 2021 Oct 13. – V. 43, – № 3. – P. 1583-1591. – doi: 10.3390/cimb43030112.

3. Чумаченко А.Г. Полиморфизм промоторной области гена рецептора-1 ангиотензина II AGTR1 влияет на течение и исход сепсиса у пациентов с диабетом / А.Г. Чумаченко, В.М. Писарев, Р.А. Черпаков, Е.К. Григорьев // Медицинская генетика. – 2022. – Т. 21, – № 9. – С. 4-7.

4. Porokhovnik L.N. Association of NEF2L2 Rs35652124 Polymorphism with Nrf2 Induction and Genotoxic Stress Biomarkers in Autism / L.N. Porokhovnik, V.M. Pisarev, A.G. Chumachenko, J.M. Chudakova, E.S. Ershova, N.N. Veiko, N.L. Gorbachevskaya, U.A. Mamokhina, A.B. Sorokin, A.Y. Basova, M.S. Lapshin, V.L. Izhevskaya, S.V. Kostyuk // Genes (Basel). – 2023 Mar 15. – V. 14, – № 3. – P. 718. – doi: 10.3390/genes14030718.

5. Писарев В.М. Вклад гена OLR1 в развитие сердечно-сосудистых заболеваний / В.М. Писарев, Д.Л. Фетлам, А.Г. Чумаченко, А.В. Гречко // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, – № 10. – С. 107-112.

6. Фетлам Д.Л. Значение окисленных липопротеинов низкой плотности и их

рецепторов LOX-1 при сахарном диабете 2 типа / Д.Л. Фетлам, А.Г. Чумаченко, В.М. Писарев // Сахарный диабет. – 2024. – Т. 27. – № 6. – С. 521-529.

Доктор медицинских наук Яснецов Виктор Владимирович является крупным специалистом в области фармакологии. Одним из направлений его научной деятельности является изучение механизмов действия различных веществ, обладающих фармакологической активностью, в условиях экспериментальных моделей ишемии головного мозга на животных.

Основные публикации Яснецова Виктора Владимировича по тематике диссертационного исследования:

1. Яснецов Вик.В. Действие двух новых трипептидов на уровне гиппокампа у крыс / Вик.В. Яснецов, Ю.В. Иванов, С.К. Карсанова, В.В. Яснецов // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2021. – Т. 55, – №4. – С. 73-77.

2. Яснецов В.В. Действие нового производного никотиновой кислоты при ишемии головного мозга у животных / В.В. Яснецов, Д.Е. Каурова, С.Я. Скачилова, Е.Ю. Берсенева // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – Т. 28, – №2. – С. 75-78.

3. Yasnetsov V.V. Antiamnestic effect of new nicotinic acid derivatives / V.V. Yasnetsov, D.E. Kaurova, S.Ya. Skachilova, E. Yu. Bersenev // Research Results in Pharmacology. – 2021. – V.7, – № 3. – P. 15-22.

4. Орлов О.И. Исследование противогипоксической активности нового соединения ЛХТ 3-21 в экспериментах на животных / О.И. Орлов, О.В. Проскурина, Вик. В. Яснецов, С.Я. Скачилова, А.С. Штемберг, В.В. Яснецов // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2023. – Т. 57, – № 1. – С.82-85.

5. Яснецов Вик.В. Влияние новых производных никотиновой кислоты на гиппокамп крыс / Вик.В. Яснецов, Ю.В. Иванов, В.В. Яснецов // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2024. – Т. 58, – № 2. – С. 113-116.

Доктор медицинских наук Полоников Алексей Валерьевич является крупным специалистом в области медицинской генетики. Вектор его научной деятельности направлен на изучение генетических полиморфизмов и их влияния на функции органов и систем человека. Ряд работ посвящен выявлению ассоциаций между полиморфными локусами генов и риском развития ишемического инсульта.

Основные публикации Полоникова Алексея Валерьевича по тематике диссертационного исследования:

1. Kobzeva K.A. Polymorphism in Genes Encoding HSP40 Family Proteins is Associated with Ischemic Stroke Risk and Brain Infarct Size: A Pilot Study / K.A. Kobzeva, D.E. Gurtovoy, A.V. Polonikov, V.M. Pokrovsky, E.A. Patrakhanov, O.Y. Bushueva // Journal of Integrative Neuroscience. – 2024. – V. 23, – № 12. – P. 211. – <https://doi.org/10.31083/j.jin2312211>.

2. Zhabin S.N. Lipid-associated GWAS loci as important markers of the risk, severity, and clinical course of peripheral artery disease / S.N. Zhabin, V.A. Lazarenko,

I.E. Azarova, E.Y. Klyosova, M.A. Bykanova, M.I. Churnosov, M.A. Solodilova, A.V. Polonikov // Expert Review of Molecular Diagnostics. – 2024 Nov. – V. 24, – № 11. – P. 1033-1044. – doi: 10.1080/14737159.2024.2421497.

3. Klyosova E. The rs2341471-G/G genotype of activating transcription factor 6 (ATF6) is the risk factor of type 2 diabetes in subjects with obesity or overweight / E. Klyosova, I. Azarova, I. Petrukhina, R. Khabibulin, A. Polonikov // International Journal of Obesity. – 2024 Nov. – V. 48, – № 11. – P. 1638-1649. – doi: 10.1038/s41366-024-01604-5.

4. Solodilova M. The discovery of GGT1 as a novel gene for ischemic stroke conferring protection against disease risk in non-smokers and non-abusers of alcohol / M. Solodilova, E. Drozdova, I. Azarova, E. Klyosova, M. Bykanova, O. Bushueva, A. Polonikova, M. Churnosov, A. Polonikov // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2024 Jun. – V. 33, – № 6. – P. 107685. – doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107685.

5. Belykh A.E. Polymorphism of *SERF2*, the gene encoding a heat-resistant obscure (Hero) protein with chaperone activity, is a novel link in ischemic stroke / A.E. Belykh, V.O. Soldatov, T.A. Stetskaya, K.A. Kobzeva, M.O. Soldatova, A.V. Polonikov, A.V. Deykin, M.I. Churnosov, M.B. Freidin, O.Y. Bushueva // IBRO Neuroscience Reports. – 2023 May 10. – V. 14. – P. 453-461. – doi: 10.1016/j.ibneur.2023.05.004.

6. Shilenok I. SERPINE1 mRNA Binding Protein 1 Is Associated with Ischemic Stroke Risk: A Comprehensive Molecular-Genetic and Bioinformatics Analysis of *SERBP1* SNPs / I Shilenok, K. Kobzeva, T. Stetskaya, M. Freidin, M. Soldatova, A. Deykin, V. Soldatov, M. Churnosov, A. Polonikov, O. Bushueva // International Journal of Molecular Sciences. – 2023 May 13. – V. 24, – № 10. – P. 8716. – doi: 10.3390/ijms24108716.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- получены новые данные о транскрипции генов и отличиях в их экспрессии в подкорковых структурах головного мозга крыс в условиях экспериментальной модели фокальной ишемии (эндоваскулярная окклюзия средней мозговой артерии с помощью филамента) и при применении гептапептида Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (семакс) с помощью секвенирования РНК (RNA-seq);

- показано влияние перспективных к клиническому применению пептидов Pro-Gly-Pro (PGP) и Pro-Gly-Pro-Leu (PGPL) на активацию экспрессии генов, участвующих в передаче сигналов в центральной нервной системе;

- показано отсутствие влияния пептидов (семакс, PGP, PGPL) на размер ишемического повреждения по данным магнитно-резонансной томографии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных лабораторных, инструментальных и статистических

методов с получением обладающих новизной результатов;

- показаны возможности современных транскриптомных технологий, таких как секвенирование РНК (RNA-seq), с целью улучшения понимания сложных механизмов ишемически-реперфузионного повреждения головного мозга и поиска терапевтических мишеней;

- исследовано влияние пептидов глипролинового ряда (семакс, PGP, PGPL) на изменение активации генов в условиях экспериментальной модели фокальной ишемии, что позволило расширить возможности для разработки новых лекарственных технологий в лечении инсульта и совершенствования уже применяющихся в клинической практике.

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

- разработаны практические рекомендации для использования в клинической, научно-исследовательской и преподавательской деятельности. Полученные результаты внедрены в практическую деятельность Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №31 имени академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы и в педагогическую деятельность 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.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- степень достоверности результатов диссертационной работы и выводов основывается на достаточных по объему экспериментальных данных (в исследование включено 144 лабораторные крысы Вистар) и применении современных методов исследования, которые полностью соответствуют поставленным задачам;

- применены современные методики сбора и обработки информации с использованием программ «Microsoft Office», «Relative Expression Software Tool 2005», «ImageJ», «IBM SPSS Statistics 26»; для аннотирования функций дифференциально экспрессирующихся генов использована база данных DAVID v. 6.8;

- материалы исследования представлены в научных публикациях и обсуждались на российских и международных конференциях.

Личный вклад соискателя состоит:

- в разработке дизайна и организации научно-исследовательской работы, поиске и анализе научной литературы по теме диссертации;

- соискателем лично выполнены хирургические вмешательства на всех участвующих в эксперименте животных, введение препаратов и оценка неврологического статуса;
- самостоятельно проведены исследования на магнитно-резонансном томографе с последующей интерпретацией изображений;
- соискателем проанализированы результаты RNA-seq с последующим выбором генов для ОТ-ПЦР; выполнена постановка ОТ-ПЦР с последующей интерпретацией результатов.
- лично выполнены статистическая обработка данных, написание и оформление научной работы.

На заседании 01.10.2025 г. диссертационный совет ПДС 0300.005 принял решение присудить Денисовой Алине Евгеньевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 10 человек, из них 4 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 13 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 10, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заключение диссертационного совета подготовлено доктором медицинских наук, академиком РАЕН, профессором кафедры медицинской генетики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) А.Ю. Асановым;

доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» М.Л. Благодановым;

доктором медицинских наук, профессором, руководителем Центра биомедицинских и аддитивных технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России, заведующей кафедрой регенеративной медицины, гематологии, молекулярной цитогенетики с курсом педиатрии МБУ ИНО Т.А. Астрелиной.

Председательствующий на заседании:

Председатель диссертационного совета

д.б.н., профессор

Ученый секретарь

диссертационного совета

к.б.н., доцент

01.10.2025 г.



М.М. Азова

О.О. Гигани