

СВЕДЕНИЯ О РЕЗУЛЬТАТАХ ПУБЛИЧНОЙ ЗАЩИТЫ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертационный совет Д 212.267.10, созданный на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», извещает о результатах состоявшейся 04 декабря 2019 года публичной защиты диссертации Кисель Алены Андреевны «Демиелинизация в условиях ишемии головного мозга у крыс» по специальности 03.03.01 – Физиология на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Присутствовали 14 из 20 членов диссертационного совета, в том числе 6 докторов наук по специальности 03.03.01 – Физиология:

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. Бабенко А. С., доктор биологических наук, профессор,
председатель диссертационного совета, | 03.02.08. |
| 2. Кривова Н. А., доктор биологических наук, профессор,
заместитель председателя диссертационного совета, | 03.03.01. |
| 3. Дьякова Е. Ю., доктор медицинских наук, доцент,
ученый секретарь диссертационного совета, | 03.03.01. |
| 4. Астафурова Т. П., доктор биологических наук, профессор, | 03.02.08. |
| 5. Барановская Н. В., доктор биологических наук, доцент, | 03.02.08. |
| 6. Большаков М. А., доктор биологических наук, профессор, | 03.03.01. |
| 7. Воробьев Д. С., доктор биологических наук, | 03.02.08. |
| 8. Гуреева И. И., доктор биологических наук, профессор, | 03.02.08. |
| 9. Замощина Т. А., доктор биологических наук, профессор, | 03.03.01. |
| 10. Кирпотин С. Н., доктор биологических наук, профессор, | 03.02.08. |
| 11. Ласукова Т. В., доктор биологических наук, доцент, | 03.03.01. |
| 12. Плотников М. Б., доктор биологических наук, профессор, | 03.03.01. |
| 13. Романенко В. Н., доктор биологических наук, профессор, | 03.02.08. |
| 14. Терещенко Н. Н., доктор биологических наук,
старший научный сотрудник, | 03.02.08. |

Заседание провел председатель диссертационного совета доктор биологических наук, профессор Бабенко Андрей Сергеевич.

По результатам защиты диссертации тайным голосованием (результаты голосования: за присуждение ученой степени – 14, против – нет, недействительных бюллетеней – нет) диссертационный совет принял решение присудить А. А. Кисель ученую степень кандидата биологических наук.

**Заключение диссертационного совета Д 212.267.10,
созданного на базе федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский Томский государственный университет»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации,
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 04.12.2019 № 16

О присуждении **Кисель Алене Андреевне**, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация **«Демиелинизация в условиях ишемии головного мозга у крыс»** по специальности **03.03.01 – Физиология** принята к защите 02.10.2019 (протокол заседания № 12) диссертационным советом **Д 212.267.10**, созданным на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (634050, г. Томск, пр. Ленина, 36, приказ о создании диссертационного совета № 75/нк от 15.02.2013).

Соискатель **Кисель Алена Андреевна**, 1991 года рождения.

В 2019 году соискатель очно окончила федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» с выдачей диплома об окончании аспирантуры.

Работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории нейробиологии Научно-исследовательского института биологии и биофизики федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре физиологии человека и животных Института биологии, экологии, почвоведения, сельского и лесного хозяйства (Биологический институт) и в лаборатории нейробиологии Научно-

исследовательского института биологии и биофизики Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор биологических наук, **Ходанович Марина Юрьевна**, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», лаборатория нейробиологии Научно-исследовательского института биологии и биофизики, заведующий лабораторией; по совместительству – кафедра физиологии человека и животных Института биологии, экологии, почвоведения, сельского и лесного хозяйства (Биологический институт), профессор.

Официальные оппоненты:

Мошкин Михаил Павлович, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», отделение генетики животных и человека, главный научный сотрудник

Жданкина Анна Александровна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии, профессор

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение **«Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины»**, г. Новосибирск, в своем положительном отзыве, подписанном **Амстиславской Тamarой Геннадьевной** (доктор биологических наук, доцент, лаборатория трансляционной биопсихиатрии, заведующий лабораторией, заместитель директора по научной работе), указала, что разработка неинвазивных методов визуализации и количественной оценки содержания миелина в головном мозге человека, предварительно апробированных и валидированных на животных, являются приоритетными направлениями физиологической нейронауки. В связи с этим тема исследования является актуальной. А. А. Кисель получены данные,

касающиеся демиелинизации гиппокампа в трехсосудистой модели тотальной ишемии головного мозга у крыс, и данные о динамике демиелинизации на модели локальной ишемии головного мозга; впервые проведено сравнение моделей тотальной и локальной ишемии головного мозга по динамике, степени демиелинизации и ее соотношения с процессами гибели нейронов и воспаления; гистологически валидирован неинвазивный количественный метод оценки миелинизации мозга при помощи картирования МРФ на модели ишемии головного мозга; на основании результатов картирования МРФ установлено, что очаг ишемии на картах МРФ визуализируется как зона гипоинтенсивности; выявлено, что на 30-е сутки после ишемии очаг разделяется на зоны гипо- и гиперинтенсивности, соответствующие определяемым иммуногистохимически зонам продолжающейся демиелинизации и увеличения плотности миелина. Полученные в ходе диссертационного исследования данные об увеличении плотности миелина в очаге локальной ишемии расширяют современные представления о процессах, происходящих при локальной ишемии мозга животных. Результаты исследования найдут свое применение в физиологии, нейрофармакологии, неврологии. Полученный результат по валидации метода картирования МРФ в модели локальной ишемии дает возможность использовать данный метод магнитно-резонансной томографии в доклинических и клинических исследованиях и позволит в дальнейшем включить его в стандартный протокол клинических исследований при инсульте.

Соискатель имеет 21 опубликованную работу, в том числе по теме диссертации опубликовано 20 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ (из них в зарубежных научных журналах, входящих в Web of Science (в том числе 1 электронный журнал), опубликованы 2 работы; в российском научном журнале, переводная версия которого входит в Web of Science опубликовано 2 работы), в сборниках материалов международных научных и научно-практической конференции (в том числе 5 зарубежных конференций), международного междисциплинарного конгресса и всероссийской научно-практической конференции с международным участием опубликовано 14 работ (из них 7 публикаций в сборниках, входящих в Web of Science, 5 публикаций в электронных изданиях); свидетельство о государственной регистрации базы данных получено 1. Общий объем публикаций – 5,05 а.л., авторский вклад – 1,29 а.л.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации, опубликованные в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук:

1. Ходанович М. Ю. Влияние флуоксетина на нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа после тотальной транзиторной ишемии головного мозга у крыс / М. Ю. Ходанович, **А. А. Кисель**, Г. А. Чернышева, В. И. Смольякова, Р. Р. Савченко, М. Б. Плотников // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161, № 3. – С. 325–329. – 0,31 / 0,05 а.л.

в переводной версии журнала, входящей в Web of Science:

Khodanovich M. Yu. Effect of Fluoxetine on Neurogenesis in Hippocampal Dentate Gyrus after Global Transient Cerebral Ischemia in Rats / M. Yu. Khodanovich, **A. A. Kisel**, G. A. Chernysheva, V. I. Smol'yakova, R. R. Savchenko, M. B. Plotnikov // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2016. – Vol. 161, is. 3. – P. 351–354. – DOI: 10.1007/s10517-016-3412-4.

2. Ходанович М. Ю. Восстановительный постишемический нейрогенез: перспективы клинического применения / М. Ю. Ходанович, **А. А. Кисель** // Трансляционная медицина (Translational medicine). – 2016. – Т. 3, № 6. – С. 21–31. – 0,69 / 0,34 а.л.

3. Khodanovich M. Effects of Fluoxetine on Hippocampal Neurogenesis and Neuroprotection in the Model of Global Cerebral Ischemia in Rats [Electronic resource] / M. Khodanovich, **A. Kisel**, M. Kudabaeva, G. Chernysheva, V. Smolyakova, E. Krutenkova, I. Wasserlauf, M. Plotnikov, V. Yarnykh // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – Vol. 19, is. 1. – Article number 162. – 15 p. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/1/162> (access date: 30.08.2019). – DOI: 10.3390/ijms19010162. – 0,93 / 0,1 а.л. (*Web of Science*).

4. Khodanovich M. Y. Quantitative assessment of demyelination in ischemic stroke in vivo using macromolecular proton fraction mapping / M. Y. Khodanovich,

A. A. Kisel, A. E. Akulov, D. N. Atochin, M. S. Kudabaeva, V. Y. Glazacheva, M. V. Svetlik, Ya. A. Medvednikova, L. R. Mustafina, V. L. Yarnykh // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. – 2018. – Vol. 38, is. 5. – P. 919–931. – DOI: 10.1177/0271678X18755203. – 0,76 / 0,08 а.л. (*Web of Science*).

5. Ходанович М. Ю. Усиление продукции новых нейронов в поле СА1 гиппокампа крыс под воздействием п-тирозола на модели тотальной транзиторной ишемии головного мозга / М. Ю. Ходанович, **А. А. Кисель**, Г. А. Чернышева, В. И. Смольякова, М. С. Кудабаева, Е. П. Крутенкова, Я. А. Тюменцева, М. Б. Плотников // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 168, № 8. – С. 176–180. – 0,31 / 0,04 а.л.

На автореферат поступило **15** положительных отзывов. Отзывы представили:

1. **Н. А. Литвинова**, д-р биол. наук, проф., профессор кафедры физиологии человека и психофизиологии Кемеровского государственного университета, *без замечаний*.
2. **А. Б. Узденский**, д-р биол. наук, проф., главный научный сотрудник Академии биологии и биотехнологии Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону, *без замечаний*.
3. **С. М. Зиматкин**, д-р биол. наук, проф., заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Гродненского государственного медицинского университета, Республика Беларусь, **Е. И. Бонь**, канд. биол. наук, старший преподаватель кафедры патологической физиологии имени Д.А. Маслакова Гродненского государственного медицинского университета, Республика Беларусь, *без замечаний*.
4. **В. А. Косолапов**, д-р мед. наук, проф., профессор кафедры фармакологии и биоинформатики Волгоградского государственного медицинского университета, *без замечаний*.
5. **М. И. Зайченко**, д-р биол. наук, ст. науч. сотр., ведущий научный сотрудник лаборатории условных рефлексов и физиологии эмоций Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва, *без замечаний*.
6. **Д. Н. Аточин**, канд. биол. наук, доцент Гарвардской медицинской школы Центральной больницы штата Массачусетс, г. Чарлстаун, США, *без замечаний*.
7. **О. Б. Богомякова**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории «МРТ технологии» Института «Международный томографический центр» СО РАН, г. Новосибирск, *без замечаний*.
8. **А. Е. Акулов**, канд. биол. наук,

ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией высокотехнологического фенотипирования лабораторных животных – генетических моделей патологий человека Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск, *без замечаний*. 9. **Е. В. Лосева**, д-р биол. наук, главный научный сотрудник лаборатории функциональной нейрцитологии Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва, *с замечаниями*: раздел «Заключение» лучше было бы назвать «Выводы»; в автореферате следовало отдельно привести список сокращений.

10. **А. М. Коростышевская**, д-р мед. наук, заведующий отделением медицинской диагностики, ведущий научный сотрудник лаборатории «МРТ технологии» Института «Международный томографический центр» СО РАН, г. Новосибирск, *с замечанием*: следовало вынести расшифровку сокращений в конец автореферата, в тексте нужно соблюдать языковую принадлежность сокращений.

11. **Л. П. Смирнова**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии Научно-исследовательского института психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, *с замечаниями*: об отсутствии списка сокращений в автореферате существенно утяжеляет процесс чтения; о наличии небольшого количества ошибок в оформлении; о некоторой тяжеловесности и многословности научной новизны, теоретической и практической значимости и выводов.

12. **Н. А. Щелчкова**, канд. биол. наук, доцент кафедры нейротехнологий Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского, *с вопросами*: почему выбранные модели ишемии оказывают такое различное влияние на демиелинизацию нервных волокон? Отличается ли по составу миелин до и после ишемии? 13. **О. П. Тучина**, канд. биол. наук, PhD, заведующий лабораторией синтетической биологии Балтийского федерального университета им. И. Канта, г. Калининград, *с замечаниями*: в разделе об особенностях демиелинизации в моделях ишемии автор утверждает, что «активация микроглии к 30-м суткам слегка снижается...», однако, в работе проводился только подсчет числа Iba1+ клеток без оценки уровня

флуоресценции Iba1+ или использования других маркеров глиальной активации или про- и противовоспалительных фенотипов микроглии, поэтому корректнее говорить о числе Iba1+ клеток, которое растет или снижается, но не об активации глии, а также избегать выражений «Максимальная активация микроглии» (стр. 14); хотелось бы видеть рассуждения автора о возможных молекулярных и клеточных механизмах динамики миелинизации в представленных моделях.

14. **Ю. А. Пирогов**, д-р физ.-мат. наук, проф., профессор кафедры фотоники и физики микроволн физического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, *с замечанием* об избыточном употреблении в тексте автореферата аббревиатур, в том числе не общепринятых и затрудняющих чтение. 15. **И. В. Сорокина**, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории фармакологических исследований Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, г. Новосибирск, *с замечанием*: недостаточно внятно изложены данные, описывающие неврологический дефицит у животных в каждой модели ишемии, приведенная автором оценка состояния животных в баллах, выполненная на основании критериев, взятых из двух различных источников, не позволяет при знакомстве с авторефератом, корректно сопоставить симптомы поражения ЦНС с результатами гистологического анализа ткани мозга.

В отзывах указывается, что экспериментальное изучение процессов физиологической деградации и восстановления миелинизации мозга после ишемического повреждения является одним из приоритетных направлений современной физиологии и медицины в целом. А. А. Кисель впервые установлено, что более выраженная демиелинизация наблюдается при локальной ишемии, причем однородный очаг инсульта разделяется на зоны снижения и увеличения плотности миелина; впервые применен и гистологически валидирован неинвазивный количественный метод оценки миелинизации мозга с помощью картирования макромолекулярной протонной фракции (MPF) на модели ишемии головного мозга. Работа имеет не только фундаментальную ценность, но и практическое значение, так как неинвазивный метод картирования MPF, являющийся методом магнитно-резонансной томографии, в перспективе может

быть использован в клинике для изучения степени демиелинизации при ишемическом повреждении мозга, а также для диагностики механических (нейротравма), радиационных, химических и других повреждений мозга, для исследования нейродегенеративных заболеваний Альцгеймера, Паркинсона и др.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что **Мошкин Михаил Павлович** является известным специалистом в области магнитно-резонансной томографии лабораторных животных, занимающимся магнитно-резонансной томографией и магнитно-резонансной спектроскопией нервной системы лабораторных животных, исследующим генетическое разнообразие лабораторных животных, а также метаболиты нервной системы; **Жданкина Анна Александровна** является известным специалистом в области гистологии, нейробиологии и фармакологии и специализируется на изучении механизмов ишемических повреждений головного мозга; **Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины»** (г. Новосибирск) является лидером в области экспериментальной, трансляционной и клинической нейронауки в стране, сотрудники института ведут обширные научные исследования и занимаются прикладными разработками в области молекулярно-генетических, эндофенотипических нейрофизиологических, нейрохимических и нейроиммунных основ интегративных функций мозга и нейровисцеральных взаимоотношений в норме, при психических, психосоматических расстройствах и нейродегенеративных заболеваниях, разработками персонализированных методов их профилактики, диагностики и лечения.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

выявлены особенности процессов физиологической деградации и восстановления миелина в принципиально разных моделях ишемии головного мозга;

доказана возможность применения картирования макромолекулярной протонной фракции для неинвазивной количественной оценки изменения содержания миелина при локальной ишемии головного мозга;

разработан алгоритм коррекции погрешностей неинвазивной количественной оценки содержания миелина с помощью картирования макромолекулярной протонной фракции при ишемии головного мозга путем введения поправки на отек.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, дополняющие имеющиеся знания о процессах дегенерации и восстановления нервной ткани в условиях ишемии головного мозга у крыс;

изучен и соотнесен с процессами гибели нейронов и активации микроглии при ишемии головного мозга процесс демиелинизации по степени выраженности, локализации и динамике развития;

раскрыты особенности изменения степени миелинизации очага локальной ишемии, открывающие перспективы в области изучения восстановительного потенциала нервной системы;

применительно к проблематике диссертации результативно использован новый МРТ-метод неинвазивной количественной оценки содержания миелина – картирование макромолекулярной протонной фракции.

Значение полученных результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны рекомендации относительно коррекции погрешностей неинвазивной количественной оценки содержания миелина с помощью картирования макромолекулярной протонной фракции, вызванных формированием отека при ишемии головного мозга, путем введения в регрессионную модель параметра T_2 в качестве независимой переменной;

определены перспективы изучения процессов реорганизации и реструктуризации нервной ткани при локальной ишемии головного мозга для дальнейшего усовершенствования постинсультной терапии.

Рекомендации об использовании результатов диссертационного исследования. Полученные результаты дают возможность разработки протоколов магнитно-резонансной томографии для наблюдения пациентов с ишемическим инсультом в длительной динамике для мониторинга изменений миелинизации в очаге

и прилежащих регионах. Данные, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, могут быть использованы в доклинических и клинических исследованиях ишемии головного мозга для разработки и улучшения методов лечения.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

использованы репрезентативные экспериментальные выборки, современные стандартизированные методики: моделирование ишемии у животных, магнитно-резонансная томография, гистологическое и иммуногистохимическое окрашивание срезов тканей мозга, адекватные методы математической статистики;

результаты получены на оборудовании с высоким классом точности;

установлена согласованность полученных результатов с опубликованными экспериментальными данными, представленными в независимых источниках по данной тематике.

Оценка новизны результатов исследования:

впервые подробно изучен процесс демиелинизации гиппокампа с использованием трехсосудистой модели тотальной ишемии головного мозга крыс, подробно изучена динамика процесса демиелинизации на модели локальной ишемии головного мозга крыс;

впервые проведено сравнение моделей тотальной и локальной ишемии головного мозга по параметрам динамики, степени демиелинизации и ее соотношения с процессами гибели нейронов и активации микроглии;

апробирован и гистологически валидирован метод картирования макромолекулярной протонной фракции на модели ишемии головного мозга;

впервые с помощью метода картирования макромолекулярной протонной фракции изучена динамика демиелинизации на модели локальной ишемии головного мозга.

Личный вклад соискателя состоит в: совместной с научным руководителем постановке цели и задач; самостоятельном анализе отечественной и зарубежной литературы; непосредственном участии в получении исходных данных, проведении экспериментальных серий, разработке основных теоретических положений, методик и алгоритмов; сборе и обработке первичного

материала исследования; формировании электронной базы данных; проведении анализа полученных результатов; подготовке публикаций по теме исследования и докладов для выступлений на международных и всероссийских конференциях.

Диссертация отвечает критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней для диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, и, в соответствии с пунктом 9 Положения, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по характеристике процессов демиелинизации в условиях ишемии головного мозга, а также по реализации и валидации метода картирования макромолекулярной протонной фракции для оценки демиелинизации головного мозга в условиях локальной ишемии, имеющей значение для развития физиологии нервной системы.

На заседании 04.12.2019 диссертационный совет принял решение присудить **Кисель А. А.** ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 6 докторов наук по специальности 03.03.01 – Физиология, участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 14, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета



Бабенко Андрей Сергеевич

И. о. ученого секретаря
диссертационного совета




Дьякова Елена Юрьевна

04 декабря 2019 г.