

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.023.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Государственного научного центра Российской Федерации – Института
медико-биологических проблем Российской академии наук

ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 03.10.2024 № 40

О присуждении Зариповой Ксении Асхатовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «АТФ-зависимая регуляция сигнальных путей в скелетных мышцах при моделируемой гравитационной разгрузке» по специальности 3.3.7 – Авиационная, космическая и морская медицина принята к защите 30.07.2024 г., протокол № 31 диссертационным советом 24.1.023.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук, 123007, г. Москва, Хорошевское шоссе д.76а, приказ № 937-592 от 16.05.2008 г. приказ о частичном изменении состава № 1577/нк от 16.12.2016 г.

Соискатель, Зарипова Ксения Асхатовна, 06 апреля 1996 года рождения, в 2017 году окончила бакалавриат, а затем в 2019 году – магистратуру в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по специальности «Биология». В 2023 году соискатель Зарипова Ксения Асхатовна завершила обучение в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Работает младшим научным сотрудником в лаборатории миологии в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Государственном научном центре Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена в лаборатории миологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – Белова Светлана Павловна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории миологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

1. Вихлянцев Иван Милентьевич, гражданин России, доктор биологических наук, Главный научный сотрудник со степенью доктора наук с возложением обязанностей заведующего лабораторией структуры и функции мышечных белков Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук.
2. Балезина Ольга Петровна, гражданка России, доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии человека и животных Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань в своем положительном заключении, составленном кандидатом биологических наук, доцентом кафедры физиологии человека и животных Института фундаментальной медицины и биологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Балтиной Татьяной Валерьевной, подписанное доктором биологических наук, профессором, заведующей кафедрой физиологии человека и животных Института фундаментальной медицины и биологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Ситдиковой Гузель Фаритовной и утверждено Первым проректором – проректором по

научной деятельности Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», доктором физико-математических наук, профессором Таюрским Дмитрием Альбертовичем указала, что диссертационная работа Зариповой Ксении Асхатовны на тему «АТФ-зависимая регуляция сигнальных путей в скелетных мышцах при моделируемой гравитационной разгрузке», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.7. Авиационная, космическая и морская медицина, представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу на актуальную тему, а полученные данные имеют существенное значение для авиационной, космической и морской медицины и могут рассматриваться как перспективная стратегия для профилактики и лечения мышечной атрофии в условиях ограниченной активности, соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (пп. № 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г.), а ее автор, Зарипова Ксения Асхатовна, заслуживает присвоения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности – 3.3.7. Авиационная, космическая и морская медицина.

Соискатель имеет по теме диссертации 19 работ, из которых 2 опубликованы в российских рецензируемых научных изданиях, 2 - в зарубежных рецензируемых научных изданиях, входящий в список цитирования Web of science, 15 - в материалах российских и международных конференций, съездов и симпозиумов.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Zaripova K.A.**, Kalashnikova E.P., Belova S.P., Kostrominova T.Y., Shenkman B.S., Nemirovskaya T.L. Role of Pannexin 1 ATP-Permeable Channels in the Regulation of Signaling Pathways during Skeletal Muscle Unloading // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. I. 19. e10444. doi: 10.3390/ijms221910444. PMID: 34638792; PMCID: PMC8508840.
2. **Зарипова К.А.**, Белова С.П., Шенкман Б.С., Немировская Т.Л. Роль P2Y-рецепторов в регуляции атрофических процессов в *m. soleus* при функциональной разгрузке // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. Т. 58. № 6. с. 487–497.
3. **Zaripova K.A.**, Belova S.P., Shenkman B.S., Nemirovskaya T.L. The Role of P2Y Receptors in the Regulation of Atrophic Processes in Rat Skeletal Muscles under Unloading // *J. Evol. Biochem. Phys.* 2022. V. 58. P. 1708–1719. <https://doi.org/10.1134/S0022093022060047>
4. **Zaripova K.A.**, Belova S.P., Kostrominova T.Y., Shenkman B.S., Nemirovskaya T.L. P2Y1 and P2Y2 receptors differ in their role in the regulation of signaling pathways during unloading-induced rat

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

На диссертацию и автореферат поступило 5 положительных отзывов:

1. Доктора медицинских наук, заведующей кафедрой патологической физиологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Брындиной Ирины Георгиевны. Отзыв положительный, замечаний нет.
2. Доктора биологических наук, доцента кафедры общей физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургского государственного университета», Кравцовой Виолетты Васильевны. Отзыв положительный, замечаний нет.
3. Доктора биологических наук, доцента, проректора по инновационной деятельности Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Марийский государственный университет», Белослудцева Константина Николаевича. Отзыв положительный, замечаний нет.
4. Кандидата биологических наук, старшего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Герцен Оксаны Павловны. Отзыв положительный, с незначительными замечаниями.
5. Кандидата биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории молекулярной физиологии клетки Института биофизики клетки Российской академии наук – обособленного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пушчинский научный центр биологических исследований Российской академии наук», Котовой Полины Дмитриевны. Отзыв положительный, с незначительными замечаниями.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается необходимостью привлечения ведущих специалистов в области изучения физиологии скелетных мышц и механизмов регуляции протеолитических процессов в клетке.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают содержание диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработана новая научная идея, развивающая представления о механизмах регуляции АТФ-зависимых сигнальных путей в скелетных мышцах при их атрофии, вызванной функциональной разгрузкой.
- впервые показано, что на третьи сутки гравитационной разгрузки происходит накопление АТФ в мышцах, что может являться пусковым сигналом для изменения экспрессии генов.
- предложена оригинальная научная гипотеза о влиянии накопления АТФ в скелетной мышце при гравитационной разгрузке на развитие атрофических процессов и участия в них Rapx1 , P2Y1/2 , PI3K и IP3R .

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики заключается в том, что выявление механизмов регуляции АТФ- и кальций-зависимых сигнальных путей, участвующих в развитии атрофических процессов в скелетных мышцах, приведет к пониманию природы перестройки их структурных и функциональных характеристик и возможности их защиты от повреждающих воздействий, а также функциональной коррекции. Полученные в работе данные могут найти приложение в космической и реабилитационной медицине, неврологии и геронтологии. На основе этих фундаментальных исследований станет возможна разработка препаратов, предотвращающих развитие мышечной атрофии при гипокинезии и гравитационной разгрузке, а также при различных патологических состояниях.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения о том, что на ранних этапах функциональной разгрузки происходит накопление АТФ, выход которого через паннексиновые каналы запускает сигнальный каскад с участием пуринорецепторов и PI3K , что приводит к регуляции экспрессии генов и белкового гомеостаза. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных методов исследования, в том числе метод моделирования атрофии скелетных мышц, выбор которых хорошо обоснован в диссертационной работе: ОТ-ПЦР в реальном времени, электрофорез с последующим вестерн-блоттингом и широкий спектр современных методов анализа и статистической обработки данных.

Выдвинуты аргументы, указывающие на то, что функциональная разгрузка приводит к накоплению АТФ в мышце на начальных этапах; ингибирование паннексиновых каналов в течение трех дней разгрузки скелетных мышц приводит к снижению экспрессии мРНК E3 убиквитинлигаз MAFbx и MuRF1 , повышению уровня фосфорилирования $\text{GSK-3}\beta$ и мышечных анаболических

маркеров p70S6K и p90RSK, а также усиливает процессы трансляции и препятствует снижению элонгации при функциональной разгрузке мышц; блокирование и P2Y1, и P2Y2 пуринергических рецепторов при 3-дневной функциональной разгрузке *m. soleus* крыс предотвращает накопление АТФ, увеличение содержания IP3R, снижение интенсивности синтеза белка. уровня фосфорилирования GSK-3 β и P90RSK. Предотвращение атрофии *m. soleus* наблюдается только при блокировании P2Y2 рецепторов и сопровождается замедлением экспрессии мРНК Е3-лигазы MAFbx, убиквитина и IL6R, увеличением уровня фосфорилирования ERK1/2, АМПК и нормализацией уровня фосфорилирования p70S6K. Наблюдаемого при блокировании рецепторов P2Y1 снижения фосфорилирования p38 MAPK и экспрессии мРНК Е3-лигазы MuRF1 оказывается недостаточно для предотвращения атрофии; ингибирование PI3K при функциональной разгрузке *m. soleus* замедляет атрофию, предотвращая накопление в ней АТФ и увеличение экспрессии Е3 убиквитинлигаз MuRF1 и MAFbx, убиквитина и IP3-рецепторов; регулируя активность кальций-зависимых сигнальных путей (снижение экспрессии мРНК CaN и фосфорилирования CaMKII); сохраняя скорость элонгационных процессов (замедляя рост фосфорилирования eEF2) и фосфорилирование маркеров анаболической передачи сигналов - 4E-BP, рибосомного белка S6.

Показаны взаимосвязанность выхода АТФ во внеклеточное пространство с развитием атрофических процессов, исследованы основные звенья, принимающие участие в этом процессе – Rapx1, P2Y1/2, PI3K. Проведена модернизация представлений о механизмах запуска атрофических процессов в мышцах и участия в них АТФ-зависимых механизмов сигнализации.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики заключается тем, что: выявление механизмов регуляции катаболических сигнальных путей, участвующих в развитии атрофических процессов в скелетных мышцах, приведет к пониманию природы перестройки их структурных и функциональных характеристик и возможности их защиты от повреждающих воздействий, а также функциональной коррекции в заданном направлении. Полученные в работе данные могут найти приложение в космической и реабилитационной медицине, неврологии и геронтологии. На основе этих фундаментальных исследований станет возможна разработка препаратов, защищающих белки мышц от разрушения и предотвращающих развитие мышечной атрофии при гипокинезии и гравитационной разгрузке, а также при различных патологических состояниях.

Полученные результаты могут быть использованы при чтении курсов лекции по физиологии мышц, а также для поиска методов коррекции негативных последствий функциональной разгрузки скелетных мышц.

Предложены рекомендации по развитию дальнейших исследований по изучению механизмов развития атрофических процессов в скелетной мышце при функциональной разгрузке.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- результаты получены на современном сертифицированном оборудовании,
- теория построена на основе известных литературных данных и согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации,
- идеи базируются на анализе современных данных, касающихся изучения атрофических процессов в скелетных мышцах,
- использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по изучению механизмов развития и регуляции атрофических процессов в скелетных мышцах,
- установлено согласование авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике,
- использованы современные методы анализа и статистической обработки полученных данных.

Личный вклад соискателя состоит в: непосредственном участии на всех этапах исследования от постановки целей и задач до написания научных работ и апробации результатов на конференциях. Автором лично были спланированы и проведены все эксперименты с вывешиванием крыс, пробоподготовка, обработка материала с использованием методов электрофореза в полиакриамидном геле, вестернблоттинга, ОТ-ПЦР в реальном времени и определение АТФ. Автор осуществляла статистическую обработку, интерпретацию полученных данных и формулировала научные положения.

В ходе защиты диссертации были заданы вопросы, направленные на пояснение физиологических механизмов, выбранной методологии и практическую значимость результатов, а также высказаны пожелания, определяющие перспективные направления дальнейших исследований. Критических замечаний по существу работы высказано не было.

Соискатель К.А. Зарипова ответила на все задаваемые в ходе заседания вопросы, касающиеся пояснения физиологических механизмов и особенностей сигнальных путей, исследуемых в работе, практической значимости результатов и уточнения методологии работы.

На заседании 03.10.2024 г. диссертационный совет принял решение присудить Зариповой К.А. ученую степень кандидата биологических наук по специальности 3.3.7. - Авиационная, космическая и морская медицина.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 25 человек, из них 13 докторов наук по специальности 3.3.7 – Авиационная, космическая и морская медицина, участвовавших в заседании, из 35 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 24, против присуждения ученой степени – 1, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя диссертационного совета,
доктор биологических наук



Сычев Владимир Николаевич

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат биологических наук



Поддубко Светлана Викторовна

« _____ » _____ 2024 г.