

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.127.01 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА ЭВОЛЮЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ И БИОХИМИИ ИМ.И.М.СЕЧЕНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело №_____

решение диссертационного совета

от 16 февраля 2021 года № 133

о присуждении **Михайловой Елене Викторовне** гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «МЕЛАНКОРТИНОВАЯ И СЕРОТОНИНОВАЯ СИСТЕМЫ ГИПОТАЛАМУСА И СРЕДНЕГО МОЗГА В НОРМЕ И ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У МЫШЕЙ И КРЫС» по специальностям 03.03.01 «физиология» и 03.01.04 «биохимия» принята к защите 8 декабря 2020 года, протокол № 130, диссертационным советом Д 002.127.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, 194223, Санкт-Петербург, проспект Тореза, дом 44. Диссертационный совет Д 002.127.01 утвержден приказом Министерства образования и науки РФ от 11.04.2012 №105/нк.

Соискатель Михайлова Елена Викторовна, 1987 года рождения, в 2011 году окончила биолого-почвенный факультет СПбГУ (кафедра общей физиологии, направление «клеточная и системная физиология»). В настоящее время работает младшим научным сотрудником группы интегративной нейроэндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук (ИЭФБ РАН).

Диссертация выполнена в группе интегративной нейроэндокринологии ИЭФБ РАН. Е.В. Михайлова с 2019 по 2020 в качестве экстерна была прикреплена к аспирантуре ИЭФБ РАН по специальностям 03.03.01 «физиология» и 03.01.04 «биохимия».

Научные руководители – доктор биологических наук Романова Ирина Владимировна, главный научный сотрудник, руководитель группы интегративной нейроэндокринологии ИЭФБ РАН, и доктор биологических наук Шпаков Александр Олегович, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией молекулярной эндокринологии и нейрохимии ИЭФБ РАН.

Справка о прикреплении к аспирантуре и сдаче кандидатских экзаменов выдана 08.12.2020 Федеральным государственным бюджетным учреждением науки Институтом эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

1. **Ордян Наталья Эдуардовна**, доктор биологических наук, заведующая лабораторией нейроэндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологии им. И.П. Павлова РАН
2. **Цейликман Вадим Эдуардович**, доктор биологических наук, заведующий лабораторией перспективных исследований молекулярных механизмов стресса Высшей медико-биологической школы Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет» Министерства здравоохранения РФ, профессор кафедры биохимии.

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет"** Министерства здравоохранения РФ в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой нормальной физиологии с биофизикой Маслюковым Петром Михайловичем и доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой биологической химии Потаповым Павлом Петровичем и утвержденном проректором по научной работе и развитию регионального здравоохранения профессором А.А. Барановым, указала, что диссертационное исследование Михайловой Елены Викторовны представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая посвящена исследованию меланокортиновой и серотониновой систем мозга, вовлеченных в регуляцию различных функций, в частности, в регуляцию метаболического баланса и пищевого поведения. Нарушения в обеих системах отмечены при различных патологиях, в том числе, при метаболических расстройствах. В связи с этим исследование молекулярных механизмов, обеспечивающих взаимосвязь между этими системами мозга, представляется актуальной задачей физиологии и биохимии, а понимание интегративных взаимодействий исследованных систем чрезвычайно важно при нахождении путей их коррекции в условиях метаболических нарушений.

Ведущая организация отмечает, что при выполнении диссертационного исследования Е.В. Михайловой получен большой экспериментальный материал. Степень достоверности результатов и положений не вызывают сомнений. Автор демонстрирует возможность прямого влияния меланокортинов на серотонинергические нейроны мозга через различные рецепторные пути, а также

возможность влияния серотонина на POMC-нейроны через серотониновый рецептор 1В подтипа. Анализ уровня серотониновых рецепторов в POMC-нейронах и меланокортиновых рецепторов в серотониновых нейронах на фоне сравнения с уровнем мРНК этих рецепторов в гипоталамусе и среднем мозге позволяет оценить вклад каждой из исследуемых систем в регуляцию уровня функциональной активности нейронов конкретной эргичности при развитии метаболических нарушений.

Ведущее учреждение заключило, что по актуальности, новизне поставленных и решенных задач, научному и практическому значению диссертационная работа Михайловой Елены Викторовны «Меланокортиновая и серотониновая системы гипоталамуса и среднего мозга в норме и при метаболическом синдроме у мышей и крыс» полностью соответствует пункту 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., ред. от 01.10.2018 г., с изм. от 26.05.2020 г., а автор исследования достоин искомой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.03.01 «физиология» и 03.01.04 «биохимия».

Соискатель имеет более 20 опубликованных работ по теме диссертации, из них 7 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ для размещения материалов кандидатских диссертаций, остальные работы – тезисы докладов в материалах всероссийских и международных конференций.

Статьи по теме диссертации:

1) **Михайлова Е.В.**, Свиридова Д.Л., Романова И. В., Деркач К.В., Шпаков А.О. Влияние диета-индуцированного и меланокортинового ожирения на экспрессию триптофангидроксилазы 2 в нейронах среднего мозга и гипоталамуса мышей. *Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 106(10): 1238-1250. 2020.

2) **Михайлова Е.В.**, Романова И.В., Деркач К.В., Вишневская О.Н., Шпаков А.О. Влияние диета-индуцированного и меланокортинового ожирения на экспрессию триптофангидроксилазы 2 типа в дорсальном ядре шва и вентральной покрышке среднего мозга у мышей. *Ж. эвол. биохим. физиол.* 55 (4). С.60-68. 2019.

3) Морина И.Ю., **Михайлова Е.В.**, Романова И.В., Деркач К.В., Шпаков А.О. Орексин-А и его рецепторы в гипоталамусе мышей с диета-индуцированным и меланокортиновым ожирением. *Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 105 (4): 481-491. 2019.

4) Romanova I.V., **Mikhailova E.V.**, Shpakov A.O. Immunochemical identification of melanocortin and leptin receptors on serotonergic neurons in the rat midbrain. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 49 (7): 832-837. 2019.

5) Romanova I.V., Derkach K.V., Mikhrina A.L., Sukhov I.B., **Mikhailova E.V.**, Shpakov A.O. The Leptin, Dopamine and Serotonin Receptors in Hypothalamic

POMC Neurons of Normal and Obese Rodents // Neurochemical Research. 43(4), 821-837. 2018.

6) Михрина А.Л., Чернышев М.В., Михайлова Е.В., Савельева Л.О., Романова И.В. Участие AGRP в регуляции двигательной активности. Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 104 (7). С. 769-779. 2018.

7) Михайлова Е.В., Романова И.В., Деркач К.В., Бондарева В.М., Шпаков А.О. Содержание серотониновых и дофаминовых рецепторов на гипоталамических проопиомеланокортин-иммунопозитивных нейронах мышей с диета-индуцированным и меланокортиновым ожирением. Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 104 (6). С. 683-691. 2018.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. от заведующей кафедрой физиологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», доктора биологических наук, доцента Хисматуллиной Зухры Рашидовны;
2. от заведующего сектором постгеномной нейробиологии Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, старшего научного сотрудника, кандидата биологических наук Ланшакова Дмитрия Александровича;
3. от директора Института биологии Карельского научного центра РАН, доктора биологических наук Виктора Александровича Илюхи;
4. от профессора кафедры медико-биологических дисциплин частного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный Институт», доктора биологических наук Марины Павловны Чернышевой;
5. от главного научного сотрудника Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, доктора биологических наук Елены Владимировны Лосевой;
6. от профессора кафедры биологической химии с курсами медицинской, токсикологической и фармацевтической химии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, доктора биологических наук, доцента Ольги Леонидовны Лопатиной.

Все отзывы на автореферат диссертации положительные, в них сделано заключение о том, что диссертационная работа Е.В. Михайловой отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук. Замечания в отзывах на автореферат отсутствуют.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что назначенные оппоненты являются компетентными учеными в области исследования физиологии и биохимии сигнальных систем мозга.

Ведущее учреждение – Ярославский государственный медицинский университет - занимается изучением структур гипоталамуса и диабета второго типа, что обеспечивает уверенность в компетентной оценке данным учреждением научной и практической ценности диссертации Е.В. Михайловой.

Диссертационный совет отмечает, что в результате выполненных соискателем исследований получены следующие теоретически значимые результаты: впервые установлено, что экспрессия меланокортиновых рецепторов (MC1R, MC3R, MC4R) присутствует в серотонинергических нейронах дорзального ядра шва среднего мозга, что демонстрирует потенциальную возможность непосредственного влияния меланокортиновых пептидов на продукцию серотонина. Кроме того, продемонстрировано присутствие 5-HT_{1B} рецепторов в проопиомеланокортиновых нейронах, что иллюстрирует способность серотонинергических нейронов влиять на синтез проопиомеланокортина и его пептидов в аркуатном ядре гипоталамуса. Особенно интересным фактом является обнаружение экспрессии триптофангидроксилазы-2 в гипоталамусе, что указывает на возможность синтеза серотонина в данной структуре мозга. Показано усиление экспрессии этого фермента при различных вариантах ожирения. Заслуживают внимания установленные автором факты нарушения серотонинового сигналинга в проопиомеланокортиновых нейронах и меланокортинового сигналинга в серотонинергических нейронах при метаболических расстройствах. Впервые показана экспрессия меланокортиновых рецепторов первого типа (MC1R) в гипоталамусе, в частности, в POMC-нейронах, на этом основании делается вывод о возможной ауторецепторной роли данного рецептора.

Практическая значимость исследования обоснована тем, что Е.В. Михайловой удалось установить нейробиологические звенья взаимодействия между проопиомеланокортиновыми нейронами гипоталамуса и серотонинергическими нейронами среднего мозга в условиях диет-индуцированного ожирения. Получены новые сведения об источниках биосинтеза серотонина в различных структурах мозга в норме и при экспериментальном ожирении, которые свидетельствуют о важной роли меланокортиновой системы в компенсации нарушенного синтеза серотонина различной этиологии. Это позволяет выявить новые молекулярные мишени для коррекции метаболического синдрома среди компонентов меланокортиновой и серотониновой систем головного мозга. В связи с этим практическая значимость работы может быть рассмотрена в свете разработки новых путей таргетной терапии различных проявлений метаболического синдрома. Результаты диссертационного исследования могут быть также использованы в курсах лекций и практических занятий для студентов биологических факультетов университетов и медицинских вузов.

Оценка достоверности результатов диссертации показала, что все исследования осуществлены современными, адекватными поставленным задачам методами на достаточном объеме фактического материала. Полученные данные обработаны с использованием адекватных методов статистики, применяемых в биологических исследованиях. Результаты исследования обсуждены на профильных всероссийских и международных конференциях и опубликованы в рецензируемых журналах.

Личный вклад Михайловой Е.В. в работу включает планирование диссертационного исследования, разработку дизайна экспериментов, поддержание культуры лабораторных животных. Все экспериментальные результаты, приведенные в диссертационной работе, получены лично автором или при его непосредственном участии. Автор проводил статистическую обработку полученных данных, анализировал и обобщал их, принимал участие в подготовке публикаций по материалам работы, представлял результаты на всероссийских и международных конференциях.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация Михайловой Е.В. представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, изложенным в Постановлении Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. от 24 сентября 2013 г., ред. от 01.10.2018 г., с изм. от 26.05.2020 г. «Положение о присуждении ученых степеней».

На заседании 16 февраля 2021 года, которое проходило в режиме видеоконференции, диссертационный совет принял решение присудить Михайловой Елене Викторовне ученую степень кандидата биологических наук по специальностям 03.03.01 «физиология» и 03.01.04 «биохимия». В заседании диссертационного совета приняло участие 19 членов совета (в том числе 11 докторов наук по специальности 03.03.01 «физиология» и 8 докторов наук по специальности 03.01.04 «биохимия») из 22, входящих в его состав. В удаленном интерактивном режиме участвовали в заседании 11 членов совета, в зале заседаний присутствовали 8 членов совета. Результаты открытого голосования: за присуждение ученой степени – 19, против присуждения ученой степени – 0.

Зам.председателя диссертационного совета
член-корр.РАН



Д.Б.Тихонов

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук



Р.Г. Парнова

16 февраля 2021 г.



Подпись руки Тихонова Д.Б., Парновой Р.Г.
ученый секретарь
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института эволюционной
физиологии и биохимии им. И.И. Сеченова
16.02.2021