

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.183.01 (Д 001.024.01)
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ФАРМАКОЛОГИИ ИМЕНИ В.В. ЗАКУСОВА» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 21 октября 2021 года № 10

О присуждении **Попугаевой Елене Александровне**, гражданке РФ, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Фармакологическая коррекция кальциевой дисрегуляции в нейронах гиппокампа – новый подход к лечению болезни Альцгеймера» по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 03.03.01 - физиология принята к защите 20 мая 2021 г., протокол № 05 диссертационным советом Д. 001.024.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», 125315 Москва, ул. Балтийская, 8, приказ Минобрнауки РФ № 105/нк от 11 апреля 2012 года.

Соискатель **Попугаева Елена Александровна**, 1985 года рождения. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Молекулярная характеристика и потенциал патогенности новых штаммов хантавирусов: Графсвальд вирус из Германии и Сангассу вирус из Африки» защитила в 2012 году в диссертационном совете при первом факультете математики и естественных наук Берлинского Университета им Гумбольдта, Берлин, Германия. В 2013 году на заседании президиума ВАК №79-юэ от 01/10/2013 года ученая степень, полученная Попугаевой Е.А. в иностранном государстве, была признана в Российской Федерации соответствующей ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 биохимия (Приказ Минобрнауки РФ №875/нк от 09.12.2013).

Соискатель работает в должности научного сотрудника в лаборатории молекулярной нейродегенерации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого».

Диссертация выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого».

Научный консультант – доктор биологических наук, профессор, Безпрозванный Илья Борисович, заведующий лабораторией молекулярной нейродегенерации, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого».

Официальные оппоненты:

Шимановский Николай Львович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Гривенников Игорь Анатольевич – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярной генетики соматических клеток, Институт молекулярной генетики, национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,

Антонов Сергей Михайлович – доктор биологических наук, заведующий лабораторией сравнительной нейрофизиологии, федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, в своем положительном заключении, подписанном Крыловым Борисом Владимировичем, доктором биологических наук, профессором, заведующим лабораторией физиологии возбудимых мембран, указал, что диссертация Попугаевой Е.А. является законченной самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой разработаны теоретические положения о новых молекулярных мишенях и подборе химических соединений, которые

прицельно воздействуют на новую молекулярную мишень, демонстрируют нейропротекторные свойства в клеточных и животных моделях болезни Альцгеймера и могут быть использованы для создания новых нейрофармакологических средств лечения болезни Альцгеймера. Совокупность разработанных автором положений и выводов можно квалифицировать как новое крупное научное достижение в развитии фармакологии, физиологии и медицины в целом. Диссертация соответствует паспортам научных специальностей 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (областям исследования №1-4) и 03.03.01 – физиология, биологические отрасли наук (областям исследования №1-3 и №6). Научная новизна и практическая значимость результатов исследования позволяют утверждать, что данное исследование соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 с изм. от 28.08. 2017 г. № 1024, а ее автор, Попугаева Елена Александровна достойна присуждения ученой степени доктора биологических наук.

Соискатель имеет 54 печатные работы, в том числе, по теме диссертации 35 работ, опубликованных в рецензируемых научных журналах, входящих в международные базы цитирования – 14 статей (WoS – 13, Scopus – 14), 4 статьи в журналах, входящих в РИНЦ, 1 глава в монографии. Получен 1 патент. Результаты представлены в 15 тезисах докладов на российских и международных конференциях. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Статьи опубликованы в следующих журналах: 1 – Cells (Q2, Medline, Scopus, WoS, РИНЦ), общим объемом 27 стр.; 1 – Экспериментальная и клиническая фармакология (Q4, Scopus, РИНЦ), общим объемом 8 стр.; 1 – Current Alzheimer research (Q2, Medline, Scopus, WoS, РИНЦ), общим объемом 11 стр.; 1 - Molecular Pharmacology (Q1, Medline, Scopus, WoS, РИНЦ), общим объемом 12 стр.; 1 – Neuroscience (Q2, Medline, Scopus WoS, РИНЦ), общим объемом 10 стр.; 1 – Antioxidant Redox Signaling (Q1, Scopus, WoS, РИНЦ), общим объемом 13 стр.; 1 – Cell Calcium (Q1, Scopus, WoS, РИНЦ), общим объемом 8 стр.; 1 – Biochemical Biophysical Research Communication (Q1, Scopus, WoS, РИНЦ), общим объемом 7 стр.; 1 – Neurodegenerative Disease Management (Q2, Scopus, WoS, РИНЦ), общим

объемом 4 стр.; 1 – Molecular Neurodegeneration (Q1, Scopus, WoS, РИНЦ), общим объемом 13 стр.; 1 – Seminars in Cell Developmental Biology (Q1, Scopus, WoS, РИНЦ), общим объемом 7 стр.; 1 – Neurodegenerative Diseases (Q2, Scopus, WoS, РИНЦ), общим объемом 4 стр.; 1 – Frontiers in Molecular Neuroscience (Q1, Scopus, WoS, РИНЦ), общим объемом 7 стр.

В статьях представлены собственные результаты и анализ экспериментальных исследований, выполненных при непосредственном участии автора.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Prikhodko V., Chernyuk D., Sysoev Y., Zernov N., Okovityi S., Popugaeva E. Potential Drug Candidates to Treat TRPC6 Channel Deficiencies in the Pathophysiology of Alzheimer's Disease and Brain Ischemia // Cells (Q2, Medline, Scopus, WoS, РИНЦ) 2020. V. 9, N 11. P. 2351.

2. Сысоев Ю.И., Попугаева Е.А., Чернюк Д.П., Титович И.А., Загладкина Е.В., Болотова В.Ц., Безпрозванный И.Б., С.В. Оковитый. Механизм действия нового производного этаноламина – бис {2-[(2E) -4 -гидрокси-4- оксобут -2- еноилокси] -N,N-диэтил этанаминия} бутандионата // Экспериментальная и клиническая фармакология (Q4, Scopus, РИНЦ) 2019. Т. 82, N 4. С. 3-10.

3. Popugaeva E., Chernyuk D., Bezprozvanny I. Reversal of Calcium Dysregulation as Potential Approach for Treating Alzheimer's Disease // Current Alzheimer research (Q2, Medline, Scopus, WoS, РИНЦ) 2020. V. 17. N 4.

4. Popugaeva E., Chernyuk D., Zhang H., Postnikova T. Y., Pats K., Fedorova E., Poroikov V., Zaitsev A. V., Bezprozvanny I. Derivatives of piperazines as potential therapeutic agents for Alzheimer's disease // Mol Pharmacol. (Q1, Medline, Scopus, WoS, РИНЦ) 2019. V. 95, N 4. P. 337-348.

5. Chernyuk D., Zernov N., Kabirova M., Bezprozvanny I., Popugaeva E. Antagonist of neuronal store-operated calcium entry exerts beneficial effects in neurons expressing PSEN1DeltaE9 mutant linked to familial Alzheimer disease // Neuroscience (Q2, Medline, Scopus WoS, РИНЦ) 2019. V. 410. P. 118-127.

6. Popugaeva E., Pchitskaya E., Bezprozvanny I. Dysregulation of intracellular calcium signaling in Alzheimer's disease // Antioxid Redox Signal. (Q1, Scopus, WoS, РИНЦ) 2018. V. 29, N 12. P. 1176-1188.

7. Pchitskaya E., Popugaeva E., Bezprozvanny I. Calcium signaling and molecular mechanisms underlying neurodegenerative diseases // Cell Calcium (Q1, Scopus, WoS, РИНЦ) 2018. V. 70. P. 87-94.

8. Popugaeva E., Pchitskaya E., Bezprozvanny I. Dysregulation of neuronal calcium homeostasis in Alzheimer's disease - A therapeutic opportunity? // Biochem Biophys Res Commun. (Q1, Scopus, WoS, РИНЦ) 2017. V. 483, N 4. P. 998-1004.

9. Popugaeva E., Vlasova O. L., Bezprozvanny I. Restoring calcium homeostasis to treat Alzheimer's disease: a future perspective // Neurodegener Dis Manag. (Q2, Scopus, WoS, РИНЦ) 2015. V. 5, N 5. P. 395-398.

10. Popugaeva E., Pchitskaya E., Zhang H., Vlasova O., Bezprozvanny I. Investigation of low amyloid level toxicity effects on the function of hippocampal neurons // Open Life Sciences. (Q3, Scopus, WoS, РИНЦ) 2015. V. 10, N 1. P. 433-436.

11. Popugaeva E., Pchitskaya E., Speshilova A., Alexandrov S., Zhang H., Vlasova O., Bezprozvanny I. STIM2 protects hippocampal mushroom spines from amyloid synaptotoxicity // Mol Neurodegener. (Q1, Scopus, WoS, РИНЦ) 2015. T. 10, N 1. P. 37.

12. Egorova P., Popugaeva E., Bezprozvanny I. Disturbed calcium signaling in spinocerebellar ataxias and Alzheimer's disease // Semin Cell Dev Biol. (Q1, Scopus, WoS, РИНЦ) 2015. 10.1016/j.semdb.2015.03.010.

13. Popugaeva E., Bezprozvanny I. Can the calcium hypothesis explain synaptic loss in Alzheimer's disease? // Neurodegener Dis. (Q2, Scopus, WoS, РИНЦ) 2014. V. 13, N 2-3. P. 139-141.

14. Popugaeva E., Bezprozvanny I. Role of endoplasmic reticulum Ca²⁺ signaling in the pathogenesis of Alzheimer disease // Front Mol Neurosci. (Q1, Scopus, WoS, РИНЦ) 2013. V. 6. P. 29.

15. Патент РФ № 2018135056, от 05.10.2018. Применение производных пиперазина для лечения болезни Альцгеймера и деменций альцгеймеровского типа с нарушенной кальциевой сигнализацией // Патент России № 2676100. 2018. / Попугаева Е.А., Чернюк Д.П., Безпрозванный И.Б. (РИНЦ)

На диссертацию и автореферат поступили отзывы

- на диссертацию: заключение организации, где выполнялась работа федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»: заключение положительное, содержит рекомендацию к защите; отзыв ведущей организации – федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, критических замечаний не содержит, содержит вопрос уточняющего и дискуссионного характера (ответ приведен в стенограмме);

- на автореферат из ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России от член-корр. РАН, д.м.н., проф. И.Н. Тюренкова; из ФГБНУ «Научный центр неврологии» от главного научного сотрудника, заведующего лабораторией экспериментальной нейробиологии отдела исследований мозга, д.м.н., проф. А.Б. Салминой; из Санкт-Петербургского филиала ФГБУН «Институт общей генетики имени Н.И. Вавилова РАН» от заместителя директора, заведующего лабораторией генетического моделирования болезней человека, д.б.н. А.П. Галкина; из ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН» от зам. директора ИЭФБ РАН, член-корр. РАН, д.б.н. Д.Б. Тихонова, из АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» от заведующей лабораторией молекулярных механизмов старения, д.б.н., доц. Н.С. Линьковой; из научно-исследовательского центра «Курчатовский институт» Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова», отделение молекулярной и радиационной биофизики от старшего научного сотрудника, заведующего лабораторией биополимеров, д.ф.-м.н. А.Л. Тимковского;

Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат. В отзывах д.б.н. А.П. Галкина и д.ф.-м.н. А.Л. Тимковского содержатся вопросы методического характера по характеристикам модели амилоидной токсичности, на которые диссертант дал полные ответы (представлены в стенограмме).

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается профилем выполненной диссертационной работы:

Шимановский Николай Львович – специалист в области молекулярной фармакологии. Под его руководством ведутся исследования по изучению молекулярных механизмов действия цитопротекторов и других фармакологических препаратов.

Гривенников Игорь Анатольевич – специалист в области молекулярной фармакологии. В его работах представлены результаты исследований нейропротекторных и нейротоксических свойств фармакологически активных соединений.

Антонов Сергей Михайлович – специалист в области нейрофизиологии. Его работы посвящены изучению механизмов нейропротекции, в том числе роли кальция в реализации нейропротекторных механизмов в нейронах коры и мозжечка.

Работа Попугаевой Е.А. посвящена выявлению фармакологических мишеней и регулирующих их базовых химических структур, перспективных для фармакологической разработки средств лечения болезни Альцгеймера, на основе анализа кальций-зависимых процессов, включенных в патогенез заболевания.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии им.И.П. Павлова» Российской академии наук. Профилю диссертации Попугаевой Е.А. соответствуют работы отдела физиологии возбудимых мембран по поиску мембранных мишеней, осуществляющих модуляцию медленных натриевых каналов, и изучению эффектов соединений пептидной природы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана *in vitro* модель низкой амилоидной синаптотоксичности, которая может быть использована для скрининга фармакологических соединений по критерию способности защищать синаптические контакты от амилоидной токсичности и регулировать кальций-зависимые пути в нейронах гиппокампа;

сформулирована новая стратегия фармакологической коррекции кальциевой дисрегуляции на основе восстановления активности депо-управляемых кальциевых каналов в нейронах гиппокампа;

обоснована новая клеточная мишень действия лекарственных препаратов - кальций-зависимые пути регуляции функций нейронов, в частности, канал плазматической мембраны TRPC6, а также целесообразность разработки лекарственных средств патогенетической терапии разных фенотипов болезни Альцгеймера, обусловленных нарушением внутриклеточной кальциевой регуляции;

определены базовые химические структуры, воздействующие на молекулярную мишень – каналы TRPC6 по депо-зависимому пути, которые могут быть использованы для дальнейших изысканий лекарственных средств направленных на стабилизацию синаптических контактов и тем самым замедляющих утрату памяти.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны теоретические положения, значительно расширяющие существующие представления о применимости модуляторов TRPC6 каналов в нейронах гиппокампа в качестве новых фармакологических средств лечения болезни Альцгеймера;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов)

использован комплекс молекулярно-биологических, фармакологических, генетических, цитологических, физиологических, физических, биоинформатических методов, а также новейшие методы визуализации субклеточных структур и кальциевых осцилляций;

изложены факты о возможности использования модуляторов TRPC6 каналов в нейронах гиппокампа в качестве новых фармакологических средств лечения болезни Альцгеймера;

раскрыты потенциальные механизмы кальциевой дисрегуляции при различных патогенетических формах болезни Альцгеймера, вызывающие синаптическую утрату в нейронах гиппокампа;

изучены нейропротекторные свойства соединений – модуляторов TRPC6 канала, производных пиперазина, хиназолиндиамина, аминокэтанола на клеточных и животных трансляционных моделях болезни Альцгеймера.

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

разработана и внедрена в практику лаборатории молекулярной нейродегенерации ФГАОУ ВО СПбПУ *in vitro* модель скрининга нейропротекторных свойств потенциальных фармакологических средств. Полученные результаты используются в учебном процессе Высшей школы биомедицинских систем и технологий ФГАОУ ВО СПбПУ, кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПбФУ;

определены базовые химические структуры, прицельно воздействующие на клеточную мишень - каналы TRPC6, подходящие для разработки фармакологических средств лечения форм болезни Альцгеймера, обусловленных нарушением внутриклеточного кальциевого сигналинга. Выявлено перспективное для дальнейшей разработки соединение 51164;

представлены рекомендации по разработке клинико-фармакологических подходов, направленных на выявление мутаций, специфичных для наследственных форм болезни Альцгеймера и диагностики фенотипа заболевания с истощением или перенасыщением кальцием эндоплазматического ретикулума.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ результаты получены на высокотехническом сертифицированном оборудовании с использованием рекомендованных методик. Показано, что данные воспроизводятся при использовании различных вариантов методик;

теория построена на проверяемых фактах и согласуется с уже опубликованными экспериментальными фактами как о ионных каналах, осуществляющих тонкую настройку кальциевого сигналинга в нейронах гиппокампа, так и об их лигандах;

идея базируется на обобщении собственных данных и данных литературы;

установлено качественное совпадение авторских данных с результатами из независимых источников, в тех случаях, когда такое сравнение было возможно;

использовано достаточное число животных и проб в экспериментальных группах. Статистическая обработка проведена с использованием адекватных методов анализа;

Положения и выводы обоснованы полученными результатами.


Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах процесса подготовки диссертационной работы. Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах решения поставленных задач: сбор и анализ данных литературы, составление плана исследований. Автором самостоятельно разработаны протоколы и схемы экспериментов, сформированы экспериментальные группы. Соискатель готовила экспериментальные образцы, вела колонии трансгенных мышей, осуществляла забор биологического материала, анализ биологических образцов. Самостоятельно проводила статистический анализ полученных данных и интерпретацию результатов, готовила научные статьи, формулировала выводы и практические рекомендации, оформляла рукопись диссертации.

В ходе защиты критических замечаний высказано не было. Соискателю были заданы вопросы дискуссионного характера, на которые были даны исчерпывающие ответы, полностью удовлетворившие членов совета (приведены в стенограмме).


На заседании 21 октября 2021 года диссертационный совет принял решение за разработку теоретических положений о целесообразности создания фармакологических средств лечения болезни Альцгеймера на основе модуляторов каналов TRPC6, осуществляющих тонкую настройку кальциевого сигналинга в нейронах гиппокампа, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное научное достижение в области фармакологии, клинической фармакологии и физиологии присудить Попугаевой Е.А. ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 17 докторов наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (д.м.н. - 10, д.б.н. – 7), участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета 24.1.183.01 (Д 001.024.01), и 5 докторов наук по специальности 03.03.01 – физиология (д.б.н. - 5), однократно введенных в состав совета, проголосовали: за - 22, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного
совета 24.1.183.01
академик РАН


Сергей Борисович Середенин

Ученый секретарь
диссертационного
совета 24.1.183.01
профессор


Елена Артуровна Вальдман

21 октября 2021 г.

