

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.111.01
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 27.06.2019 г. № 14

О присуждении Тыганову Сергею Александровичу, гражданину РФ ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Реализация механического сигнала в системе регуляции синтеза белка в скелетной мышце млекопитающих на фоне гравитационной разгрузки» по специальности 03.03.01 – физиология принята к защите 25.04.2019 г., протокол № 9, диссертационным советом Д 002.111.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук (ГНЦ РФ - ИМБП РАН), Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, д.76а, приказ 937-592 от 16.05.2008 года, приказ о частичном изменении состава № 1577/нк от 16.12.2016 года

Соискатель – Тыганов Сергей Александрович, 1991 года рождения, в 2014 году соискатель окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный университет», а в 2018 году завершил обучение в очной аспирантуре ГНЦ РФ - ИМБП РАН.

Работает младшим научным сотрудником в ГНЦ РФ - ИМБП РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена в лаборатории миологии отдела «Молекулярно-клеточной биомедицины» ГНЦ РФ - ИМБП РАН.

Научный руководитель – кандидат биологических наук, Мирзоев Тимур Махмашарифович, старший научный сотрудник, заместитель заведующего лабораторией миологии ГНЦ РФ - ИМБП РАН.

Научный консультант - доктор биологических наук, профессор, Шенкман Борис

Стивович, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией миологии ГНЦ РФ - ИМБП РАН.

Официальные оппоненты:

1. Ширинский Владимир Павлович, гражданин России, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией клеточной подвижности Научно-исследовательского института экспериментальной кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России".
2. Орлов Сергей Николаевич, гражданин России, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией физико-химии биологических мембран Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург) в своем положительном заключении, подписанном Марковым Александром Георгиевичем, доктором биологических наук, заведующим кафедрой «Общей физиологии» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» указала, что диссертационная работа Тыганова Сергея Александровича «Реализация механического сигнала в системе регуляции синтеза белка в скелетной мышце млекопитающих на фоне гравитационной разгрузки», выполненная с использованием современных методов научного исследования, является научно-квалификационной работой, направленной на решение актуальной проблемы в области мышечной физиологии, соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №_842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Соискатель имеет более 20 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 6 статей в журналах, входящих в перечень ВАК РФ и базы данных

Scopus/Web of Science, 14 публикаций - в материалах российских и международных конференций, съездов и симпозиумов. Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Мирзоев Т.М., Тыганов С.А., Ломоносова Ю.Н., Мусиенко П.Е., Шенкман Б.С. Сигнальные пути, регулирующие синтез белка в камбаловидной мышце крысы на ранних сроках гравитационной разгрузки // Рос. Физиол. Журн. им. И.М. Сеченова. - 2015. - Т. 101. № 11. С. 1299-1308.
2. Мирзоев Т.М., Тыганов С.А., Петрова И.О., Шенкман Б.С. Реализация механического сигнала на фоне гравитационной разгрузки: реакция молекулярных мишеней mTORC1 на эксцентрические сокращения. // Биофизика. - 2016. - Т. 61. № 5. С. 979–985.
3. Mirzoev T., Tyganov S., Vilchinskaya N., Lomonosova Y., Shenkman B. Key Markers of mTORC1-Dependent and mTORC1-Independent Signaling Pathways Regulating Protein Synthesis in Rat Soleus Muscle During Early Stages of Hindlimb Unloading. // Cell. Physiol. Biochem. - 2016. – V. 39. № 3. P. 1011-1020.
4. Тыганов С.А., Петрова И.О., Мирзоев Т.М., Шенкман Б.С. Изменение синтеза белка в изолированной m. soleus крысы в ответ на эксцентрическую нагрузку на фоне антиортостатического вывешивания. // Авиакосмическая и экологическая медицина. - 2017. - Т. 51. № 7. – С. 114-119.
5. Мирзоев Т.М., Тыганов С.А., Шенкман Б.С. Роль стретч-активируемых каналов в реализации mTORC1 сигналинга в изолированной m. soleus крысы в ответ на механический стимул после функциональной разгрузки // Рос. Физиол. Журн. им. И.М. Сеченова. - 2018. - Т.104. №2. С. 217-225.
6. Tyganov S.A., Mirzoev T.M., Shenkman B.S. An Anabolic Signaling Response of Rat Soleus Muscle to Eccentric Contractions Following Hindlimb Unloading: A Potential Role of Stretch-Activated Ion Channels // Int. J. Mol. Sci. - 2019. - 20(5): 1165. DOI: 10.3390/ijms20051165.

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

На автореферат поступило 7 положительных отзыва:

1. Доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации Брындиной Ирины Георгиевны. Отзыв положительный, без замечаний.
2. Кандидата биологических наук, старшего научного сотрудника лаборатории Ионных механизмов клеточной сигнализации Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Института цитологии Российской академии наук» Чубинского-Надеждина Владислава Игоревича. Отзыв положительный. Технические недостатки: «незначительный недостаток – дублирование предложения в конце первого и конце второго абзацев раздела Научно-практическая значимость».
3. Доктора биологических наук, заведующего лабораторией Структуры и функций мышечных белков Федерального государственного бюджетного учреждения науки "Институт биофизики Российской академии наук" Вихлянцева Ивана Милентьевича. Отзыв положительный, без замечаний.
4. Доктора биологических наук, члена-корреспондента Российской академии наук, заведующего кафедрой нормальной физиологии, декана лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет" Зефирова Андрея Львовича. Отзыв положительный. Рекомендации: «Представить общую схему, показывающую какие сигнальные механизмы, участвуют в регуляции синтеза белка в скелетной мышце. Пояснить сигнальные механизмы действия опоры».
5. Кандидата биологических наук, старшего научного сотрудника лаборатории когнитивных исследований в освоении космоса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» Александра Валерьевича Чибалина. Отзыв положительный, без замечаний.
6. Доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории биофизики синаптических процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр» «Казанский научный

центр Российской академии наук» Бухараевой Элли Ахметовны и кандидата биологических наук, младшего научного сотрудника лаборатории биофизики синаптических процессов Тяпкиной Оксаны Викторовны. Отзыв положительный, без замечаний.

7. Доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника отдела клеточных культур Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института цитологии РАН Софьи Юрьевны Хайтлиной. Отзыв положительный, без замечаний.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается необходимостью привлечения специалистов в области изучения молекулярной физиологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Впервые показано: Транзиторное снижение уровня фосфорилирования сигнальных ферментов 4E-BP1, GSK-3 β и p90RSK, что может быть одной из причин снижения эффективности трансляции в условиях разгрузки. В эксперименте с использованием эксцентрических сокращений впервые показан сниженный относительно контроля анаболический ответ постуральной мышцы на эксцентрическую нагрузку *ex vivo* (механо-анаболическая резистентность) при гравитационной разгрузке разной длительности. На основе эксперимента с ингибитором стретч-чувствительных ионных каналов (SAC) – соли гадолиния – впервые показана инактивация SAC-зависимой анаболической сигнализации в постуральной мышце в условиях моделируемой гравитационной разгрузки. Впервые показано влияние динамической опорной стимуляции стопы на анаболические сигнальные процессы внутри мышечного волокна на фоне кратковременной гравитационной разгрузки. Продемонстрировано влияние опорной стимуляции на маркеры канонического сигнального пути IGF1/Akt/PKB/mTOR, а также изменения в фосфорилировании GSK-3 β и eEF2. А так же впервые показано частичное предотвращение механо-анаболической резистентности постуральной мышцы, при использовании динамической стимуляции стопы на фоне кратковременной гравитационной разгрузки.

Предложена гипотеза, согласно которой механозависимый ответ скелетной мышцы

нарушается вследствие гравитационной разгрузки. Эти изменения связаны с функциональной инактивацией стретч-чувствительных каналов и могут быть частично предотвращены опорной стимуляцией.

Результаты исследования важны для разработки перспективных мер и способов профилактики неблагоприятных эффектов космического полета на скелетные мышцы млекопитающих.

Теоретическая значимость работы подтверждается полученными данными об изменениях в регуляции инициации трансляции мРНК в наземных экспериментах, моделирующих эффекты микрогравитации, которые расширяют современные представления о возможных механизмах влияния различных факторов космического полета на скелетные мышцы человека. Выявленные в данной работе особенности изменения работы анаболических сигнальных путей указывают на изменения в механозависимой активации в результате эксцентрических сокращений на фоне моделируемой гравитационной разгрузки. Результаты исследования анаболических сигнальных путей расширяет представление о регуляции синтеза белка на разных сроках гравитационной разгрузки.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы электрофорез и «вестерн-блоттинг» белков, электрофорез РНК в агарозном геле, метод SUnSET для определения тотального синтеза белка, современные компьютерные программы математической статистики с использованием дисперсионного анализа и непараметрических критериев (Крускалла-Уоллеса и Уилкоксона).

Показано, что факторы моделируемой гравитационной разгрузки оказывают неблагоприятное влияние, как на базальные сигнальные механизмы, так и на механозависимые сигнальные пути активации анаболизма скелетной мышцы. Особенности регуляции синтеза белка постуральной мышцы крысы, в условиях моделируемой микрогравитации короткой длительности указывают на разрушение структурных свойств миофибрилл, приводящие к нарушению работы механосенсорных молекул.

В работе представлена адаптированная модель устройства для опорной стимуляции стопы, на основе подвижной платформы, оказывающей механическое воздействие на механосенсоры стопы.

Перспективы практического использования теоретических положений диссертационного исследования входят в область космической физиологии, биологии и медицины.

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством анализируемых данных, применением сертифицированного оборудования, использованием современных методов исследования, соответствующих поставленной цели и решаемым задачам. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации подкреплены фактическими данными, представленными в виде таблиц и рисунков.

Работа построена на известных и проверяемых данных. Полученные соискателем результаты согласуются с экспериментальными данными по теме диссертации, опубликованными в мировой литературе.

Идеи, которые рассматриваются и изучаются в работе, базируются на анализе передовых данных, касающихся влияния факторов космического полета и моделируемой микрогравитации на скелетные мышцы человека.

В диссертации широко представлено сравнение авторских данных, полученных современными методами, и данных, полученных ранее другими авторами с использованием моделирования гравитационной разгрузки для анализа влияния невесомости на организм человека, и, в частности, на опорно-двигательную систему млекопитающих.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в планировании и осуществлении экспериментов, оценке и интерпретации их результатов. В процессе исследования непосредственно автором: отработаны методы выделения белков и РНК и их биохимического анализа, отработана методика работы с изолированными мышцами, разработана методика опорной стимуляции грызунов. С помощью этих методик была оценена динамика уровня синтеза белка на разных сроках гравитационной разгрузки с активацией анаболических процессов тестом на максимальные сокращения.

На заседании 27.06.2019г. диссертационный совет принял решение присудить Тыганову С.А. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 28 человек, из них 12 докторов наук по специальности 03.03.01 - физиология, участвовавших в заседании, из 35 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени - 27, против присуждения учёной степени - 1, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
академик РАН



Орлов Олег Игоревич

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат биологических наук

Поддубко Светлана Викторовна

« 27 » июня 2019 г.