ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.137.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФГБУН ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМ. И.П. ПАВЛОВА РАН ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 21 ноября 2022 г. протокол № 21

О присуждении **Гавриченко Артуру Владимировичу**, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Физиологическая роль неквантового ацетилхолина в механизмах, препятствующих прогрессированию хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии», по специальностям 1.5.5 – физиология человека и животных; 3.1.24 – неврология принята к защите 7 июля 2022г., протокол № 13/1, диссертационным советом 24.1.137.01, созданным на базе ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6; приказ № 105нк-56 от 11.04.2012 г.

Соискатель – Гавриченко Артур Владимирович, 28.11.1992 года рождения. В 2016 году соискатель окончил ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» по специальности «лечебное дело». В 2021 году окончил аспирантуру в ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН. Работает в должности врача-невролога 2-го неврологического отделения клиники НИИ неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ.

Работа выполнена в лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук.

Научные руководители: Лопатина Екатерина Валентиновна, доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой физиологии нормальной ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; Соколова Мария Георгиевна, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры неврологии имени акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ.

Официальные оппоненты:

Маломуж Артем Иванович, кандидат биологических наук, Казанский институт биохимии и биофизики Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН», лаборатория биофизики синаптических процессов, старший научный сотрудник;

Скрипченко Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» Министерства здравоохранения РФ, заместитель директора по научной работе

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ в своем положительном отзыве, подписанном Лытаевым Сергеем Александровичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой нормальной физиологии; Бутко Дмитрием Юрьевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой медицинской реабилитации и спортивной медицины указала, что диссертация Гавриченко А.В. является законченной научно-

квалификационной работой, выполненной на актуальную для современной физиологии и неврологии тему, полученные данные обладают новизной и научно-практической значимостью.

Соискатель имеет 17 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации – 17, из них в рецензируемых научных изданиях - 6 работ. Научные работы общим объемом 3,5 печ. листа содержат клинико-экспериментальные данные об участии ацетилхолина в регуляции роста ткани скелетной мышцы; модуляции протективных физиологических механизмов в ходе терапии аутоиммунных заболеваний периферической нервной системы; особенностях клинической картины и дифференциальной диагностики орфанных нервно-мышечных заболеваний. В диссертации соискателя ученой степени отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах. Вклад автора в работу над публикациями заключался в анализе информации из современной научной литературы, получении и обработке клинических и экспериментальных данных, а также непосредственной работе над текстом публикаций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Соколова, М.Г. Биотехнологический подход для обоснования дифференцированного применения нейропротективной терапии у больных наследственными нервно-мышечными заболеваниями / М. Г. Соколова, Е.В. Лопатина, С.В. Лобзин, А.В. Гавриченко, А.А. Зуев, О.С. Рощина // Медицинский алфавит. – 2020. – Т 3. – № 22. – С. 48-51.
2. Гапешин Р.А., Астения у пациентов, страдающих хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией / Р.А. Гапешин, Е.Р. Баранцевич, Д.И. Руденко, А.В. Гавриченко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т.13. – № 1. – С. 51-56.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: Маслюкова П. М., доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой нормальной физиологии с биофизикой ФГБОУ ВО «Ярославский

государственный медицинский университет Минздрава РФ; Белопасова В. В., доктора медицинский наук, профессора, заведующего кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава РФ; Команцева В. Н., доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии, МСЭ и реабилитации ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России; Полещука В. В., кандидата медицинских наук, старшего научного сотрудника ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва; Кубряка О. В., доктора биологических наук, заведующего лабораторией физиологии функциональных состояний человека ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К.Анохина»; Кравцовой В. В., доктора биологических наук, доцента кафедры общей физиологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Все отзывы положительные. В отзывах отмечена актуальность, новизна и научно-практическая значимость представленного исследования. Обращено внимание на важность и перспективность направления исследований, связанных с поиском новых подходов к лечению синдрома мышечных атрофий у больных хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией. Критические замечания в отзывах отсутствуют.

Выбор ведущей организации и официальных оппонентов связан с направлением их научной деятельности и наличием публикаций в области нервно-мышечной физиологии и неврологии, что позволило детально рассмотреть представленную диссертацию и определить ее научную и практическую ценность.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований доказан миопротективный эффект ацетилхолина в

концентрации 10^{-8} М, сопоставимой с «неквантовой». Автором разработана оригинальная методика культивирования ткани скелетной мышцы и модель мышечного (миопатического) компонента хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ХВДП), использование которой возможно в качестве тест-системы лекарственных препаратов, потенциально влияющих на трофику мышечной ткани. Доказано, что плазма крови больных ХВДП в условиях *in vitro* проявляет миотоксические свойства, а миопротективный эффект «неквантового» ацетилхолина в норме и на модели мышечного компонента ХВДП *in vitro* реализуется за счет активации сигнальной функции Na^+/K^+- АТФазы и рецептор опосредованно за счет модуляции внутриклеточного сигнала в ансамбле никотиновый холинорецептор - Na^+/K^+- АТФаза.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что в работе существенно расширяются имеющиеся представления о функционировании Na^+/K^+-АТФазы в качестве трансдуктора внутриклеточного сигнала в скелетной мышце. Показано, что трофотропные свойства «неквантового» ацетилхолина реализуются через модуляцию сигнальной функции Na^+/K^+-АТФазы. Обнаруженные достоверные отличия в уровне антител к никотиновым холинорецепторам в плазме крови больных ХВДП и здоровых добровольцев подтверждают участие холинергической регуляции в формировании синдрома мышечных атрофий у больных ХВДП. Полученные результаты расширяют представление о патогенезе данного заболевания и дополняют лабораторную диагностику ХВДП.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплексный подход, сочетающий клинические (клинико-неврологический, нейрофизиологический, лабораторный) и экспериментальные (органотипическое культивирование ткани скелетной мышцы, ингибиторный анализ) методы исследования, позволивший впервые обнаружить миотоксические свойства плазмы крови пациентов с ХВДП и

отсутствие таковых у плазмы крови здоровых добровольцев. В опытах *in vitro* на модели мышечного компонента ХВДП с помощью фармакологического анализа доказаны миостимулирующие свойства «неквантового» ацетилхолина, а также его положительный вклад в механизмы, препятствующие повреждению скелетных мышц при ХВДП.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработанная оригинальная методика органотипического культивирования ткани скелетной мышцы может быть использована для тестирования лекарственных препаратов, потенциально влияющих на трофику скелетных мышц. Результаты данной работы формируют новый подход к терапии мышечных атрофий у пациентов с ХВДП, в основе которого лежит не только иммуномодулирующая терапия, направленная на уменьшение воспаления нервов, но и протективное воздействие на мышечное волокно, позволяющее сократить сроки восстановительного периода. Полученные результаты могут быть использованы для разработки и клинического изучения лекарственных препаратов, регулирующих активность Na^+/K^+-АТФазы и прямых холиномиметиков.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: результаты получены на современном оборудовании, адаптированном в соответствии с целями и задачами проводимого исследования. Используемые автором экспериментальные объекты, методы и подходы высокотехнологичны и являются адекватными для работ такого рода. Идея исследования базируется на анализе передового опыта в выбранном направлении. Выбор методологии исследования основан на анализе научной литературы по проблематике диссертации. Изложенные автором научные положения и выводы согласуются с современными знаниями в области физиологии скелетных мышц и патогенезе ХВДП.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в проведении клинической части исследования, экспериментов, анализе и обсуждении полученных данных, автор лично участвовал в апробации результатов диссертационного исследования и подготовке публикаций.

Диссертация написана автором самостоятельно, обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты.

В ходе защиты диссертации было высказано критическое замечание об отсутствии единообразия при использовании некоторых терминов. Соискатель согласился с высказанным замечанием. На заданные ему в ходе защиты вопросы ответил полностью.

На заседании 21 ноября 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Гавриченко А.В. ученую степень кандидата медицинских наук за решение научной задачи, имеющей значение для развития представлений о трофотропной роли ацетилхолина при хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 19 докторов наук по специальностям 1.5.5 – физиология человека и животных и 3.1.24 – неврология, участвовавших в заседании, из 25 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,
доктор медицинских наук Лобов Геннадий Иванович

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук Ордян Наталья Эдуардовна
21 ноября 2022 г.