

## **ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертации Логиновой Марии Максимовны «Роль нейрональных киназ в адаптации ЦНС к воздействию факторов ишемии», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности  
1.5.5 – Физиология человека и животных**

Диссертация Логиновой М.А. выполнена на актуальную тему, связанную с изучением нейронального кинома,участвующего в адаптации нервных клеток к действию факторов ишемии. Так как ферменты-киназы являются составляющими разнообразных сигнальных каскадов, регулирующих такие процессы, как пролиферация клеток, дифференцировка, жизнеспособность, все более в наши дни их рассматривают как потенциальные нейропротекторные мишени при действии различных стресс-факторов. Одним из грозных патологических состояний является церебральная ишемия, при этом синдром клеточной, тканевой и органной ишемии у больных с любыми формами цереброваскулярной болезни характеризуется основным патобиохимическим компонентом – энергодефицитом, следствием которого может быть острая или хроническая дисфункция и гибель нейронов. В последние годы активно разрабатываются подходы к коррекции последствий церебральной ишемии, но до сих пор нет методов, которые имели бы высокую нейропротекторную эффективность с минимальными побочными эффектами. Киназы могут рассматриваться как «точки воздействия» для нормализации активности нейронных сетей головного мозга, но необходимо изучить более детально их роль в адаптации нервных клеток к воздействию ишемии, что определяет актуальность исследования.

Новизна диссертационной работы Логиновой М.М. заключается в том, что было проведено комплексное исследование представителей нейронального кинома для выявления киназ с ранее не описанными нейропротекторными свойствами путем проведения фармакологического скрининга 85 ингибиторов киназ в физиологических условиях и при моделировании состояний глюкозной депривации (ГД) и гипоксии на первичных культурах нервных клеток коры мозга мыши. Показано, что блокада киназ SCR, IKK $\beta$ , RIPK1 позволяет частично сохранить параметры кальциевой активности нейроглиальных сетей первичных культур клеток гиппокампа мыши. Впервые установлено, что блокада киназы RIPK1 частично сохраняет биоэлектрическую нейросетевую активность первичных культур в постгипоксическом периоде.

Проведенное исследование обладает научно-практической значимостью, так как полученные результаты внесут свой вклад в развитие новых подходов к терапии

ишемического повреждения головного мозга и разработке лекарств, обладающих высокой эффективностью.

Представленная диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Множество использованных методик и большой объем проведенных исследований позволил автору успешно выполнить поставленные исследовательские задачи и сформулировать полноценные выводы. Достоверность полученных результатов определяется репрезентативностью выборки (исследование было проведено на 146 самцах мыши линии C57BL/6), использованием современных методов исследований, обработкой полученных данных с применением адекватных методов статистического анализа, публикациями данных в реферируемых изданиях.

Автором выявлено, что блокада киназ TRKA, FLT4, Erk2, p38MAPK, TNF- $\alpha$ , PI3K, JAK2, CDK2/Cyclin E, FLT3, SRC, BCR, LYN, ABL1, FYN, LRRK2, PEK, PAK4, DYRK1A приводит к снижению жизнеспособности клеток первичных культур коры больших полушарий мозга мыши в физиологических условиях. В тоже время при моделировании острой ГД и гипоксии на протяжении 7 суток после воздействия повреждающего фактора блокада киназ FLT4, SRC, IKK $\beta$ , eEF2K, RIPK1 сохраняет жизнеспособность клеток. Автор установил, что блокада киназы RIPK1 способствует сохранению доли клеток, проявляющих спонтанную кальциевую активность, а также сохраняет биоэлектрическую активность нейрон-глиальных сетей в постгипоксическом периоде. Частично подобный феномен проявлялся при блокаде киназы IKK $\beta$ . На животной модели автором было продемонстрировано, что ингибирирование RIPK1 и SRC киназ повышает устойчивость мышей линии C57BL/6 к гипоксическому и ишемическому повреждению, а также поддерживает их когнитивные способности, при этом наиболее выраженным нейропротекторным эффектом обладал ингибитор киназы RIPK1, в то время как использование блокатора киназы IKK $\beta$  оказывало отрицательное влияние на выживаемость животных.

Основные положения диссертации отражены в 22 публикациях, из них 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 15 работ в сборниках трудов российских и международных конференций. По результатам исследования автором создано 1 учебно-методическое пособие.

Материал в автореферате представлен логично и последовательно. Стиль изложения материала, иллюстрированного таблицами и рисунками, сопровождаемого кратким и емким описанием использованных методик, позволяет получить из автореферата исчерпывающую информацию о сути и результатах диссертационного исследования. Критических замечаний, касающихся содержания и выводов работы, нет.

Анализ автореферата показал, что диссертационная работа Логиновой Марии Максимовны «Роль нейрональных киназ в адаптации ЦНС к воздействию факторов ишемии» по своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК РФ, утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, ее автор достойна присуждения искомой степени по специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных.

Заведующий научным отделом  
онкоиммунологии  
Федерального государственного  
бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский  
исследовательский центр  
онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
д.м.н., доцент

Ирина Александровна Балдуева

19.01.2023

Адрес организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д.68  
тел. : (812) 596-8655, эл.адрес oncl@rion.spb.ru

Подпись д.м.н. И.А. Балдуевой заверяю

ученый секретарь  
Федерального государственного  
бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский  
исследовательский центр  
онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
д.м.н.



Александр Олегович Иванцов