

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.340.06, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ НИЖЕГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. Н.И. ЛОБАЧЕВСКОГО» МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 02.03.2023 г. № 4

О присуждении Логиновой Марии Максимовне, гражданке России, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Роль нейрональных киназ в адаптации ЦНС к воздействию факторов ишемии» по специальности **1.5.5 – физиология человека и животных** принята к защите 01.12.2022 г., протокол № 20, диссертационным советом 24.2.340.06, созданным на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23, приказ Минобрнауки РФ от 14 октября 2016 года № 1256/нк).

Соискатель, Логинова Мария Максимовна, 1996 года рождения, в 2020 г. закончила ННГУ им. Н.И. Лобачевского. Диплом об окончании магистратуры № 105204 0038307, регистрационный номер 37-146 выдан 10 июля 2020 г. ННГУ им. Н.И. Лобачевского.

В период с 2020 г. по наст. время обучается в аспирантуре, сдала кандидатские экзамены по специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных. Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 023/А от 30.03.2022 г. выдана ННГУ им. Н.И. Лобачевского.

В период подготовки диссертации соискатель Логинова М.М. работала на кафедре нейротехнологий Института биологии и биомедицины ННГУ им. Н.И. Лобачевского в должности лаборанта, а затем младшего научного сотрудника.

Диссертация Логиновой Марии Максимовны «Роль нейрональных киназ в адаптации ЦНС к воздействию факторов ишемии» выполнена на базе Института биологии

и биомедицины ННГУ им. Н.И. Лобачевского, была рекомендована к защите на расширенном заседании кафедры нейротехнологий ИББМ 20 апреля 2022 г.

Научный руководитель – **Митрошина Елена Владимировна** – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры нейротехнологий Института биологии и биомедицины Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского

Официальные оппоненты:

Павлова Галина Валериевна, д.б.н., профессор РАН, зав. лабораторией нейрогенетики и генетики развития Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, г. Москва.

Ильчибаева Татьяна Витальевна, к.б.н., научный сотрудник лаборатории нейрогеномики поведения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск.

дали положительные отзывы на диссертацию.

В положительном отзыве официального оппонента д.б.н. **Павловой Галины Валериевны** отмечается, что диссертационная работа Логиновой Марии Максимовны «Роль нейрональных киназ в адаптации ЦНС к воздействию факторов ишемии» посвящена поиску новых подходов к терапии с использованием факторов, способных повысить жизнеспособность нейронов после ишемической атаки. Одним из таких интересных и перспективных направлений является поиск и блокада киназ для улучшения выживаемости нейронов. Было проведено скрининговое исследование воздействия 85 ингибиторов внутриклеточных киназ на жизнеспособность первичных культур нервных клеток в условиях нормы и при моделировании глюкозной депривации. По результатам данного исследования были отобраны киназы, блокада которых проявила наиболее выраженный нейропротекторный эффект. Было выявлено, что блокада киназ SRC, IKK β и RIPK1 способна частично поддерживать функциональную кальциевую активность, а блокада киназы RIPK1 еще и способна поддерживать биоэлектрическую активность нейрон-глиальных сетей в постгипоксическом периоде. Была показана роль ингибитора киназы RIPK1 в повышении устойчивости животных к воздействию острой гипобарической гипоксии.

Замечания и вопросы к работе:

1. Ни у одного рисунка в литературном обзоре нет ссылки на источник
2. Рисунок 19 мало информативен. Столь большой объем данных на одной гистограмме не позволяет оценить результат.

3. Рисунок 22. Фотографии неинформативны, падение количества нейронов в культуре не видно. Кроме того, утверждение, что «следует отметить фрагментацию нейронов» не подтверждается рисунком 22.

4. Не корректно понятие «медленная длительность»

5. Утверждение, что «блокада eEF2K негативно сказывается на метаболической кальциевой активности» недостоверно по данным представленным на рисунке 26.

6. К рисунку 29. Хорошо бы сделать единый график, где будут представлены в сравнении свойства клеток *in vitro* в норме, после воздействия гипоксии и после воздействия глюкозной депривации.

7. В рисунке 29 А и Б – подписаны одинаково. В чем разница?

8. На странице 69 после описания рисунка 30 автор начинает ссылаться на рисунки 33 и 36, перепрыгивая через 31 и 32. Это сильно утяжеляет логическую цепочку повествования.

9. В разделе 3.6 появляется сокращение ОГБГ, которое ранее не вводилось и не расшифровано как острая гипобарическая гипоксия.

10. В результате обсуждения рисунка 44, где описывается влияние блокады исследуемых киназ на распределение животных по степени устойчивости к гипоксии, хотелось бы услышать мнение диссертанта по поводу, что все же лучше отсутствие низкоустойчивых животных или высокий процент высокоустойчивых?

11. В тексте при описании рисунка 45, не описываются данные 45А. Кроме того, на рисунке нет пояснения, что обозначают А,Б,В.

12. На 47 рисунке также нет пояснения, что обозначают А,Б,В.

13. В обсуждении существенный объем текста посвящен описанию киназ, причем многие из них отмечены автором в ходе исследований. Например, eEF2K посвящена целая страница, хотя непонятно зачем про нее писать, если эта киназа была убрана из исследований *in vivo*.

14. Автор пишет: «Блокада ИККb оказывала нейропротекторный эффект, сохраняя процент жизнеспособных клеток, однако данный эффект не распространялся на сохранение функциональной целостности нейрон-глиальной сети при моделировании факторов ишемии. Причем в экспериментах на моделях ОГПГ и ишемии *in vivo* ингибирование ИККb, напротив, снижало выживаемость животных». Хотелось бы пояснений от автора.

15. Основной интерес у автора к блокаде RIPK1 киназы, но ведь почему то она активизируется при повреждениях? Какова ее роль? И каковы опасности ее ингибирования? Хотелось бы, чтобы автор осветил и на этот вопрос.

16. В тексте очень много грамматических ошибок, встречаются страницы, где обнаруживается по три ошибки.

Изложенные замечания не являются принципиальными и не снижают общего положительного впечатления от работы.

Диссертационное исследование Логиновой Марии Максимовны «Роль нейрональных киназ в адаптации ЦНС к воздействию факторов ишемии» является законченной научно-квалификационной работой, которая по своему содержанию соответствует критериям и требованиям, установленными «Положением о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842). Логинова М.М. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

В положительном отзыве официального оппонента к.б.н., **Ильчибаевой Татьяны Витальевны** отмечается, что диссертационная работа Логиновой Марии Максимовны посвящена, прежде всего, оценке роли нейрональных киназ, относящихся к разным семействам, в адаптации центральной нервной системы к ишемическим воздействиям. Диссертантом был проведен масштабный скрининг 85 высокоселективных и низкоселективных ингибиторов киназ. По результатам скрининга были отобраны следующие ингибиторы киназ: SRC, IKK β , eEF2K, FLT4 и RIPK1. Диссертант оценил влияние блокады данных киназ на функционирование нейрон-глиальной сети при моделировании гипоксии. Значимым результатом данной оценки явилось, что блокада киназы RIPK1 частично поддерживает как кальциевую, так и электрическую активность культур нервных клеток, что прекрасно дополняет имеющиеся данные о благоприятном воздействии ингибирования данной киназы при факторах ишемии. Эксперименты на животных, также продемонстрировали и подтвердили положительное влияние ингибирования RIPK1 киназы на выживаемость и устойчивость лабораторных животных к гипоксическому и ишемическому повреждению.

У оппонента имеется ряд замечаний:

1. В разделе научная новизна почему-то отсутствует упоминание результатов экспериментов *in vivo*. Несмотря на то, что автор в обсуждении находит параллели с уже известными фактами, по моему мнению, не стоило умалять значимость полученных результатов.

2. В разделе материалы и метода не обоснован способ введения ингибиторов киназ. Из обращения к указанным литературным источникам становится понятно, что некоторые используемые соединения не проникают через ГЭБ, поэтому был выбран способ внутрижелудочкового введения, однако эта информация, на мой взгляд, должна быть

указана автором в данном разделе. Также из описания эксперимента *in vivo* не совсем ясно, была ли контрольная группа ложно оперированных животных, подвергшихся гипоксии. Этот вопрос имеет значение, поскольку в качестве анестезии был использован изофлуран, который, как свидетельствуют данные последних 20 лет, способен оказывать защитное действие при ишемическом повреждении мозга, таким образом, это могло внести небольшой вклад в результаты тестов.

3. Несмотря на то, что достоверность данных не вызывает сомнений, в описании не совсем корректно представлены результаты статистической обработки. Автор оперирует исключительно средними значениями и критерием значимости, однако, не приводит значения статистических критериев, количества степеней свободы и т.д., там, где это имело бы смысл.

4. Также имеется ряд недочетов стилистического характера, орфографических и пунктуационных ошибок, опечаток.

Данные замечания не снижают общее впечатление и не уменьшают научную значимость и качество проведенной работы. По объему и структуре, актуальности, поставленным цели и задачам, объему проведенных исследований, новизне полученных результатов, их научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и положений, выносимых на защиту, диссертация Логиновой М.М. представляет законченную научно-квалификационную работу, выполненную на высоком методическом уровне. Диссертационная работа Логиновой М.М. полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва», г. Саранск в своем положительном отзыве, подписанном Ревиным Виктором Васильевичем, д.б.н., профессором, деканом факультета биотехнологии и биологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» и утвержденным первым проректором, профессором Сениным Петром Васильевичем, указывает, что диссертационная работа Логиновой Марии Максимовны «Роль нейрональных киназ в адаптации ЦНС к воздействию факторов ишемии» является актуальным и оригинальным исследованием, выполненном на высоком уровне.

Диссертация посвящена изучению роли нейрональных киназ в адаптации центральной нервной системы к воздействию факторов ишемии. В диссертационной

работе впервые было проведено исследование киназ с ранее неописанными нейропротекторными свойствами. Были выявлены киназы, блокада которых способна вызвать нейропротекторный эффект, как при моделировании гипоксии, так и при глюкозной депривации. В диссертации также впервые анализировалась кальциевая динамика нейрон-глиальных сетей при блокаде киназ SRC, IKK β , eEF2K, FLT4 и RIPK1 с последующей оценкой сохранения параметров кальциевой активности. Также впервые исследовалась биоэлектрическая активность культур нервных клеток при моделировании гипоксии и ингибировании SRC, IKK β и RIPK1 киназ.

Полученные автором диссертации данные расширяют современные представления о роли киназ в адаптации центральной нервной системы при моделировании ишемического повреждения. Также исследование новых возможностей и соединений для предотвращения гибели нервных клеток и сохранения нейрон-глиальной целостности сети в условиях ишемии может позволить в будущем разработать новые лекарственные препараты с высокой эффективностью и минимальными побочными эффектами. Экспериментальные данные, полученные в рамках диссертации Логиновой М.М., были изложены в виде докладов и публикаций в сборниках тезисов на международных и всероссийских конференциях.

В процессе оппонирования диссертации возникло несколько вопросов:

1. Автором подробно рассматривается участие цитоплазматических киназ в различных сигнальных каскадах, активируемых при ишемическом повреждении. Тем не менее, необходимым условием нормального функционирования мозга является выполнение митохондриями энергетической функции за счет участия в этом процессе митохондриальных киназ. Вполне возможно, что разделение цитоплазматической и митохондриальной фракций мозга позволила бы выявить различия в участии этих киназ в адаптации нервных клеток головного мозга к действию факторов ишемии и получить более комплексную оценку их роли в этом процессе.

2. В данном диссертационном исследовании было показано, что блокада киназ FLT4, SRC, IKK β , eEF2K, и RIPK1 сохраняет жизнеспособность клеток в первичных культурах коры больших полушарий мозга мыши при моделировании острой глюкозной депривации и гипоксии на протяжении 7 суток после воздействия повреждающего фактора. Возникает вопрос, будет ли сохраняться этот эффект при использовании ингибиторов киназ на более поздних сроках после ишемического повреждения головного мозга?

3. Поясните, пожалуйста, по какой причине нейроны более повреждены действию факторов ишемии в сравнении с астроцитами?

4. С чем связан наиболее выраженный эффект влияния в условиях гипоксии на

биоэлектрическую активность ингибирования RIPK1 киназы?

5. Согласно полученным результатам, при блокаде eEF2K киназы проявляется как нейропротекторный эффект, так и токсический эффект, действующий на функциональное взаимодействие клеток нейронально-глиальной сети. Каким образом можно избежать проявления данного токсичного эффекта?

6. На рисунке 7 (стр. 18 работы) показано, что фосфорилированию у аминокислоты серина подвергается ОН-группа из COOH-группы (участвует в образовании пептидной связи в белковой цепи). В реальности фосфорилированию подвергается ОН-группа аминокислоты.

7. На стр. 36 в разделе 2.6. предложение «Он не проникает для мембран живых клеток, что делает его универсальным маркером поврежденных клеток», скорее всего, должно выглядеть следующим образом: «Мембрана живых клеток не проницаема для него», либо «Йодид пропидия не проникает через мембрану...».

Следует отметить, что указанные замечания и вопросы являются не принципиальными и в целом не снижают научную и практическую значимость данной работы.

Диссертационная работа Логиновой Марии Максимовны «Роль нейрональных киназ в адаптации ЦНС к воздействию факторов ишемии», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных, является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует данной специальности и требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842), а Логинова Мария Максимовна заслуживает присуждение степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

Соискатель имеет 22 опубликованные научные работы по теме диссертации, из них 6 статей в рецензируемых научных изданиях, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук, 15 тезисов в материалах конференций и 1 учебно-методическое пособие. Опубликованные работы посвящены роли нейрональных киназ в адаптации центральной нервной системы к воздействию факторов ишемии. Опубликованные работы в полной мере отражают результаты диссертационного исследования.

Авторский вклад соискателя составляет 96%. Недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, в диссертации Логиновой М.М. отсутствуют.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации.

1. Loginova Maria M., Novozhilova Maria O., Urazov Mark D., Yarkov Roman S., Krivonosov Mikhail I., Kravchenko Galina A., Mitroshina Elena V., Vedunova Maria V. Effects of SRC and IKK β Kinase Inhibition in Ischemic Factors Modeling In Vitro and In Vivo // Applied Sciences. 2022, V. 12, № 7, P. 3469. doi: 10.3390/app12073469. Q2, IF=2.838

2. Mitroshina E.V., Loginova M.M., Yarkov R.S., Urazov M.D., Novozhilova M.O., Krivonosov M.I., Vedunova M.V. Inhibition of Neuronal Necroptosis Mediated by RIPK1 Provides Neuroprotective Effects on Hypoxia and Ischemia In Vitro and In Vivo // International Journal of Molecular Sciences. 2022. V. 23. № 2. P. 735. doi: 10.3390/ijms23020735. Q1, IF=5.924

3. Loginova M., Mishhenko T., Savyuk M., Guseva S., Gavrish M., Krivonosov M.I., Ivanchenko M.V., Fedotova YU.O., Vedunova M.V. Double-Edged Sword of Vitamin D3 Effects on Primary Neuronal Cultures in Hypoxic States // International Journal of Molecular Sciences. 2021. V. 22. № 11. P. 5417. doi: 10.3390/ijms22115417. Q1, IF=5.924

4. Mitroshina E.V., Loginova M.M., Savyuk M.O., Krivonosov M.I., Mishhenko T.A., Taraby`kin V.S., Ivanchenko M.V., Vedunova M.V. Neuroprotective Effect of Kinase Inhibition in Ischemic Factor Modeling In Vitro // International Journal of Molecular Sciences. 2021. V. 22. № 4. P. 1885. doi: 10.3390/ijms22041885. Q1, IF=5.924

5. Mitroshina E.V., Loginova M.M., Mishchenko T.A., Tarabykin V.S., Vedunova M.V. Identification of Kinome Representatives with Neuroprotective Activity // Neurochemical Journal. 2020. Т. 14, Вып. 4. С. 394-407. <https://doi.org/10.1134/S1819712420040133>. IF=0,480

6. Mitroshina E.V., Mishchenko T.A., Shirokova O.M., Smirnova T.A. (Astrakhanova), Loginova M.M., Epifanova E.A., Babaev A.A., Tarabykin V.S., Vedunova M.V. Intracellular Neuroprotective Mechanisms in Neuron-Glial Networks Mediated by Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2019. P. 1-15. doi: 10.1155/2019/1036907. Q1, IF=6,543

Указанные публикации входят в перечень ВАК и международные реферативные базы данных и системы цитирования Web of Science и Scopus.

На диссертацию и автореферат поступило 4 отзыва, все положительные. В отзывах указывается, что представляемая работа характеризуется высоким теоретическим и экспериментальным уровнем, по своей новизне и актуальности имеет большое научное

и практическое значение, соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии.

Отзывы получены из:

1. ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России, за подписью д.м.н., доц., зав. научным отделом онкоиммунологии **Балдуевой Ирины Александровны**, без замечаний.

2. ФГБНУ «Научный центр неврологии», за подписью к.б.н., старший научный сотрудник лаб. нейробиологии и тканевой инженерии отдела молекулярных и клеточных механизмов нейропластичности Института мозга **Генрихс Елизаветы Евгеньевны**, без замечаний.

3. ФГБУН "Институт биофизики клетки РАН", за подписью д.б.н., рук. группы молекулярных и клеточных механизмов канцерогенеза, в.н.с. **Туровского Егора Александровича**. В отзыве имеются несколько замечаний и вопросов:

- Рисунок 1 нуждается в более подробной легенде.

- Станным является выражение «анализ коллективной кальциевой динамики нервных клеток». Прошу соискателя прокомментировать «общепринятость» и научность данного определения.

- Почему авторы отказались от использования модели кислород-глюкозной депривации (OGD) в своих экспериментах? Ведь повреждающие факторы ишемии оказывают свое действие одновременно.

- Использование йодида пропидия позволяет определять клетки с нарушенной клеточной мембраной (некроз), тогда как гипоксия и ишемия приводят к индукции апоптотических процессов. Почему соискатель не использовала общепринятые методы (например, Apoptosis/Necrosis Assay Kit или окраску клеток с помощью Annexin V дополнительно к йодиду пропидия) для определения соотношения жизнеспособных, погибших и апоптотических клеток?

4. ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», за подписью д.б.н., проф., чл.-корр. РАН, зав. лаб. молекулярной онкологии и иммунологии НИИ онкологии **Чердынцевой Надежды Викторовны**. В отзыве имеются замечания: отсутствует список сокращений в автореферате и в названии работы не стоило бы употреблять сокращение ЦНС.

Эти незначительные замечания не снижают научной ценности работы, проделанной Логиновой М.М., а её автор, безусловно, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их соответствием критериям требований, изложенных в пп. 22 и 24 «Положения о

присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842: являются компетентными по заявленной в диссертации соискателя специальности, имеют профильные публикации по проблеме диссертационного исследования и способны объективно оценивать актуальность темы диссертации, а также достоверность, теоретическую значимость и научно-практическую ценность полученных в работе результатов (сведения о них размещены на официальном сайте ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»: <https://diss.unn.ru/1317>).

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **выявлено**, что блокада киназ TRKA, FLT4, Erk2, p38 MAPK, TNF- α , PI3K, JAK2, CDK2/Cyclin A, CDK2/Cyclin E, FLT3, SRC, BCR, LYN, ABL1, FYN, LRRK2, PEK, PAK4 и DYRK1A приводит к снижению жизнеспособности клеток первичных культур коры больших полушарий мозга мыши в физиологических условиях;

- **показано**, что блокада киназ FLT4, SRC, IKK β , eEF2K и RIPK1 сохраняет жизнеспособность клеток в первичных культурах коры больших полушарий мозга мыши при моделировании факторов ишемии *in vitro*;

- **выявлено** нейропротекторное действие блокады RIPK1 киназы при моделировании факторов ишемии *in vitro*, проявляющееся в сохранении спонтанной кальциевой и биоэлектрической активности;

- **доказан** нейропротекторный эффект ингибирования RIPK1 и SRC киназ *in vivo*, оказываемый на устойчивость мышей линии C57BL/6 к гипоксическому и ишемическому повреждению.

- **выявлено** сохранение когнитивных способностей мышей при моделировании гипоксии с применением блокатора RIPK1 киназы.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **изучена** роль более 70 нейрональных киназ в поддержании жизнеспособности клеток первичных культур нервных клеток головного мозга мыши в физиологических условиях;

- **изучена роль** 8 нейрональных киназ в поддержании жизнеспособности клеток первичных культур нервных клеток головного мозга мыши при моделировании глюкозной депривации и гипоксии *in vitro*;

- **раскрыты** эффекты, оказываемые блокадой киназ FLT4, SRC, IKK β , eEF2K и RIPK1 на нейросетевую активность культур нервных клеток головного мозга мыши *in vitro*;

- **раскрыта** нейропротекторная роль блокады RIPK1 киназы при гипоксическом повреждении *in vivo*.

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

- **представлена** комплексная оценка влияния нейропротекторного эффекта блокады ряда нейрональных киназ при воздействии факторов ишемии *in vitro* и *in vivo*;

- **предложены** новые потенциальные молекулярные мишени для коррекции последствий гипоксического повреждения и ишемического инсульта и нормализации активности нейронных сетей головного мозга.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- **проведено** большое количество экспериментов, позволяющее оценить воспроизводимость результатов исследований, использованы стандартные методы статистического анализа, позволяющие оценить достоверность полученных результатов;

- **использовано** высокотехнологичное оборудование и надежные апробированные экспериментальные методы;

- **установлено** качественное и количественное согласие с теоретическими выводами и обоснованиями, а также с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике.

Личный вклад соискателя состоит в участии в проведении работы на всех этапах её выполнения, включая постановку задач, планирование и проведение экспериментов, обработку и интерпретацию полученных результатов, а также подготовку научных статей и представление результатов на конференциях.

Диссертация является целостным, законченным научным исследованием, охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критериям внутреннего единства, что подтверждается четкой логикой и соответствующей содержанию работы структурой исследования, формулировками цели работы и выводов на основании полученных результатов. Диссертация соответствует требованиям пунктов 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842.

В ходе защиты диссертации было высказано замечание о том, почему в работе где-то указана блокада одной киназы, а где-то блокада ряда киназ, также были заданы уточняющие вопросы о том, чем вызван нейропротекторный эффект блокады киназ; можно ли вызвать нейропротекторный эффект не блокадой, а активацией киназ; существует ли зависимость между развитием клеточной культуры и спонтанной биоэлектрической активностью.

Соискатель Логинова М.М. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию, указав, что (1) в работе применялись, как селективные ингибиторы, позволяющие блокировать только одну киназу, так и неселективные ингибиторы, позволяющие блокировать сразу несколько киназ сигнального пути; (2) нейропротекторный эффект блокады киназ может быть вызван блокадой активации апоптоза и некроптоза в клетке; (3) нейропротекторный эффект, вызванный активацией киназ также возможен, например, аппликацией в клеточную культуру различных нейротрофических факторов, способствующих активации сигнальных путей, направленных на выживание клетки; (4) с развитием клеточной культуры наблюдается усиление спонтанной биоэлектрической активности.

На заседании 2 марта 2023 года диссертационный совет принял решение за исследование роли нейрональных киназ в адаптации центральной нервной системы к воздействию факторов ишемии, имеющее значение для развития физиологической науки, присудить Логиновой Марии Максимовне ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 9 докторов наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за 15, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель

диссертационного совета



Воденев Владимир Анатольевич

Ученый секретарь

диссертационного совета

Акинчиц Елена Константиновна

2 марта 2023 года