

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый проректор

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»,

профессор

Сенин Петр Васильевич



2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» на диссертационную работу Логиновой Марии Максимовны «Роль нейрональных киназ в адаптации ЦНС к воздействию факторов ишемии» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

Актуальность и новизна диссертационной работы

Во всем мире ишемический инсульт является одной из ведущих причин смерти и длительной нетрудоспособности и когнитивных нарушений. Ишемическое повреждение активирует патогенетические реакции в различных типах клеток центральной нервной системы. Данные реакции в конечном итоге запускают некротические и апоптотические процессы, которые связаны с потерей структурных и функциональных элементов нейронной сети.

В настоящее время внимание исследователей сосредоточено на поиске терапевтических стратегий, направленных на активизацию адаптационных возможностей нервной системы к ишемическим повреждениям. Такие

ферменты, как киназы, являются компонентами почти всех молекулярных каскадов, активирующихся ишемическим повреждением. Киназы влияют на энергетический обмен в клетке, участвуют в синтезе коферментов, регулируют запуск апоптоза, т.е. являются важнейшими соединениями, поддерживающими клеточную жизнедеятельность.

Потенциальное использование блокаторов киназ в качестве мощных терапевтических мишеней при ишемии очень перспективно, однако, необходимо более детального изучить оценку воздействия блокады киназ на жизнеспособность и функциональную активность клеток головного мозга.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Логиновой Марии Максимовны, посвященная изучению роли нейрональных киназ в адаптации центральной нервной системы к воздействию факторов ишемии, бесспорно, является актуальной.

В диссертационной работе Логиновой М.М. 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. Все вышеперечисленное указывает на то, что диссертация Логиновой Марии Максимовны, несомненно, имеет научную новизну.

Связь работы с планами соответствующих отраслей наук

Диссертация Логиновой Марии Максимовны выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского.

Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки

В настоящее время поиск эффективных молекулярных мишеней, способных предотвратить разрушающее действие ишемии, является актуальной задачей. А киназы, участвующие в регуляции различных клеточных процессах при ишемическом повреждении, являются этими потенциальными многообещающими мишенями. Однако роль большинства киназ в адаптации нервных клеток при ишемии недостаточно изучена, что делает диссертацию Логиновой М.М. чрезвычайно актуальной.

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.

Также следует отметить, что, основываясь на разделе «Обзор литературы» в диссертации, было сформировано учебно-методическое пособие для студентов института биологии и биомедицины ННГУ им. Н.И. Лобачевского, материалы которого могут быть включены в разделы спецкурсов по нейробиологии и молекулярной биологии.

Характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Логиновой М.М. имеет четкую и традиционную структуру: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение, заключение, выводы, список сокращений, список литературы и приложение. Введение полностью отражает актуальность, научную новизну и научно-практическую значимость исследования, а также имеет четко сформулированную цель, задачи и положения, выносимые на защиту. Обзор литературы хорошо проиллюстрирован и представлен свежими источниками,

подчеркивающими актуальность исследования данной темы. В данной работе использовались разнообразные и современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Экспериментальные результаты, полученные надежными верифицированными методами и подверженные корректной статистической обработке, грамотно интерпретированы в тексте диссертации. Выводы полностью отражают поставленные задачи. Текст диссертации представлен 152 страницами, 48 рисунками, 2 таблицами и содержит 234 источника литературы. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Экспериментальные данные, полученные в рамках диссертации Логиновой М.М., были изложены в виде докладов и публикаций в сборниках тезисов на международных и всероссийских конференциях. По результатам диссертационной работы было опубликовано 6 статей в реферируемых журналах, входящих в перечень ВАК (4 статьи опубликованы в журналах первого квартиля).

Вопросы и замечания по диссертации

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 позволило 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 повержены действию факторов ишемии в сравнении с астроцитами?

4. С чем связан наиболее выраженный эффект влияния в условиях гипоксии на биоэлектрическую активность ингибирования PIPK1 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 токсического 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 радикала аминокислоты.

7. На стр. 36 в разделе 2.6 предложение «Он не проницаем 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.

Заключение

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.

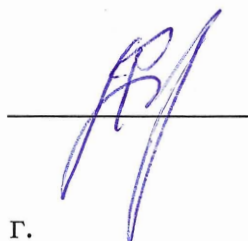
Диссертация и отзыв обсуждались и были одобрены на заседании кафедры биотехнологии, биохимии и биоинженерии факультета биотехнологии и биологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» (протокол № 6 от «06» 02 2023 г.)

Декан факультета биотехнологии и биологии

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»,

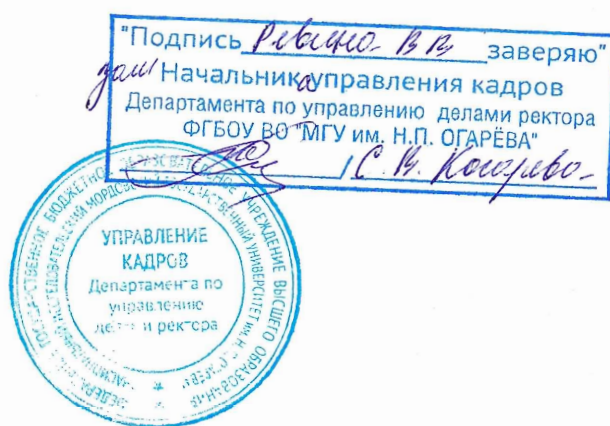
доктор биологических наук,

профессор



Ревин Виктор Васильевич

Дата: «06» февраля 2023 г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва»

Телефоны приемной: +7 (8342) 244888 +7 (8342) 244757 +7 (8342) 233934

Факс: 8 (8342) 327527

Электронная почта: rector@adm.mrsu.ru

Почтовый адрес: ул. Большевистская, д. 68, г. Саранск, Республика Мордовия, 430005