

## **Отзыв научного консультанта**

доктора биологических наук, профессора Ведуновой Марии Валерьевны на диссертационную работу Митрошиной Елены Владимировны «Молекулярно-клеточные механизмы нейропротекторного действия BDNF и GDNF при моделировании гипоксии и нейродегенерации», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.5. - физиология человека и животных

Митрошина Елена Владимировна в 2005 г. с отличием закончила специалитет ГОУ ВПО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» по специальности биология. В феврале 2015 г. защитила диссертацию на соискание степени кандидата биологических наук по специальностям 03.03.01 – физиология и 03.03.04 - клеточная биология, цитология, гистология (диплом серии КНД № 008834), после чего приступила к выполнению докторской диссертации. В период выполнения исследований, представленных в диссертационной работе, Е.В. Митрошина работала на кафедре нейротехнологий Института биологии и биомедицины сначала в должности старшего преподавателя, с 2016 г. и по настоящее время - в должности доцента. Также по совместительству являлась сначала научным сотрудником, а с 2016 г по 2021 - старшим научным сотрудником кафедры нейротехнологий, в настоящее время – старшего научного сотрудника НИИ Нейронаук ННГУ им. Н.И. Лобачевского. На кафедре Елена Владимировна ведет лекционные курсы, практические занятия и лабораторные работы, осуществляет руководство научными работами студентов и аспирантов. В 2019 г. Митрошиной Е.В. присвоено ученое звание доцента (диплом серия ЗДЦ №020723 от 22 апреля 2019 г.).

Выбранное направление исследований – влияние механизмов действия регуляторных систем головного мозга, направленных на адаптацию нервных клеток к воздействию различных повреждающих факторов, является

безусловно актуальным. Особую значимость эта тематика приобретает в связи с ежегодным ростом числа ишемических и нейродегенеративных заболеваний как в нашей стране, так и во всем мире.

Диссертационная работа Митрошиной Елены Владимировны посвящена расширению существующих представлений о молекулярно-клеточных механизмах нейропротекторного действия нейротрофических факторов BDNF и GDNF и их взаимосвязи с фактором HIF в аспекте функционирования нейрон-глиальных сетей.

В процессе выполнения диссертационного исследования Е.В. Митрошина решила несколько научных задач: исследовала особенности нейропротекторного действия BDNF и GDNF при моделировании отдельных повреждающих звеньев ишемии и комплекса ишемия-подобных условий *in vitro*, выявила новые киназ-опосредованные механизмы защитного действия BDNF и GDNF, оценила влияние гиперэкспрессии BDNF, индуцированной аденоассоциированным вирусным вектором, на нейросетевую активность первичных культур клеток гиппокампа мыши в норме и при моделировании гипоксии и  $\beta$ -амилоидоза. Кроме того, диссидентом было исследовано влияние модуляции активности комплекса HIF-1 (фактора, индуцированного гипоксией) на функциональную активность нейрон-глиальных сетей при моделировании повреждающих факторов. Важно отметить, что особенностью работы является исследование сетевых характеристик кальциевой и биоэлектрической активности первичных нейрональных культур в различных физиологических состояниях. Для этого автором был использован комплекс оригинальных экспериментальных и математических подходов. Большой объем экспериментального материала, грамотное планирование экспериментов и используемые ей в работе современные методические подходы и адекватные методы статистической обработки данных не позволяют подвергнуть сомнению объективность сделанных заключений. При работе над диссертацией автор изучила большой объем литературных источников за последние 25 лет по тематике исследования.

Представленная диссертация является результатом многолетней практической деятельности докторанта, а также ее тесного междисциплинарного сотрудничества с научными лабораториями ННГУ и других исследовательских центров. Полученные данные в ходе выполнения проекта результаты вносят новые сведения в понимание адаптационных механизмов нервной системы и вносят вклад в физиологию человека и животных в целом, кроме того они являются основой для разработки новых подходов к терапии гипоксически-ишемических повреждений головного мозга и нейродегенеративных процессов.

Автором впервые была описана роль киназ eEF2K, SRC и IKK $\beta$  в реализации защитного действия BDNF и GDNF на нейросетевую активность при гипоксическом воздействии. Впервые выполнено исследование реарганизации функциональной архитектуры нейрон-gliальных сетей первичных культур гиппокампа при моделировании гипоксии и амилоидоза на фоне хронического повышения экспрессии BDNF. Получены новые данные о взаимном влиянии исследуемых нейротрофических факторов и фактора индуцируемого гипоксией HIF-1. Впервые выполнено исследование нейропротекторных эффектов стабилизации фактора HIF-1 с помощью оригинального ингибитора HIF-пролилгидроксилазы Нейроалдант на нейросетевом уровне.

Диссертационное исследование выполнено с применением широкого спектра методов современной нейробиологии, клеточной и молекулярной биологии, включая методы длительного культивирования первичных культур нервных клеток головного мозга, конфокальной микроскопии и нейроимиджинга, мультиэлектродных матриц, работу с генноинженерными вирусными векторами. Полученные результаты соответствуют высокому мировому уровню, что подтверждается наличием публикаций в ведущих научных изданиях (Frontiers in Cell and Developmental Biology, Frontiers in Physiology, Oxidative Medicine and Cell Longevity, Antioxidants и др.). При выполнении данной диссертации автор проявил себя добросовестным,

вдумчивым и зрелым исследователем, предлагающим и реализующим оригинальные научные идеи, способным объединить научный коллектив для решения поставленных задач, а также глубоко осмысливать и анализировать полученные результаты. Большая часть экспериментальных исследований, представленных в работе, получена непосредственно Митрошиной Е.В. Автор принимал участие в постановке, обсуждении и анализе всех экспериментов. Также диссертант внес определяющий вклад в подготовку и написание ключевых статей по результатам исследования.

Представленные в диссертации результаты были получены при выполнении проектов под руководством Митрошиной Е.В.: гранты РФФИ (16-34-00301, 18-015-00391), проекта государственного задания (№ 6.6379.2017/БЧ), также Митрошина Е.В. являлась исполнителем других грантов РФФИ, РНФ, президента РФ, ФЦП, проекта создания и развития НЦМУ и др.

Диссидентант активно представлял результаты проведенных ей исследований на всероссийских и международных конференциях и симпозиумах. Результаты исследований Митрошиной Е.В. по теме диссертации представлены в 40 статьях в российских и зарубежных журналах из списка ВАК, из которых 16 относятся к первому квартилю, а также в тезисах материалов конференций. Следует отметить два патента и четыре программы ЭВМ, в которых запатентован ряд методических подходов, разработанных при выполнении работы с непосредственным участием диссидентанта. Елена Владимировна обладает высокой работоспособностью, умением концентрироваться на поставленной задаче, аналитическими способностями.

Считаю, что диссертационная работа Митрошиной Елены Владимировны «Молекулярно-клеточные механизмы нейропротекторного действия BDNF и GDNF при моделировании гипоксии и нейродегенерации», является целостным законченным научным исследованием, полностью соответствует всем требованиям ВАК, предъявляемым к докторским

диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.5 - физиология человека и животных.

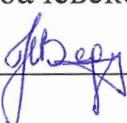
Научный консультант:

Заведующая кафедрой нормальной и медицинской генетики,

ведущий научный сотрудник кафедры нейротехнологий,

директор ИББМ ННГУ им. Н.И. Лобачевского

д.б.н, профессор



М.В. Ведунова

Адрес организации: 603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23, корп.1,

тел.8 (831) 462-32-02, e-mail: mvedunova@yandex.ru

12.10.2022 г.

