

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.158.02,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ИНСТИТУТ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА  
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_  
решение диссертационного совета от 09.02.2023 г. № 106

О присуждении Ивлевой Ирине Сергеевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Подавление активности m-кальпаина предупреждает развитие двигательных и когнитивных нарушений при марганец-индуцированном повреждении ЦНС у крыс»

по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных

принята к защите 22 сентября 2022 г. (протокол заседания № 98) диссертационным советом 24.1.158.02

созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д.12 (Утвержден приказом Минобрнауки Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Ивлева Ирина Сергеевна, 27 апреля 1994 года рождения, в 2015 году соискатель окончила бакалавриат, а в 2017 году получила степень магистра физики по направлению 03.04.02 «Физика» Федерального государственного автономного образовательного учреждения «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого».

В 2021 году окончила очную аспирантуру Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» по направлению подготовки 06.06.01 – Биологические науки, направленность 03.03.01 – Физиология;

работает научным сотрудником в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена в лаборатории нейрoхимии Физиологического отдела им. И.П. Павлова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор биологических наук Карпенко Марина Николаевна, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Физиологический отдел имени И.П. Павлова, лаборатория нейрoхимии, заведующий.

Официальные оппоненты:

Чашин Максим Валерьевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательская лаборатория арктической медицины, заведующий;

Шаройко Владимир Владимирович – доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и биоорганической химии, профессор; Научно-образовательный институт биомедицины, лаборатория биомедицинского материаловедения, ведущий научный сотрудник,  
дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины", г. Санкт-Петербург в своем положительном отзыве, подписанном Енукашвили Абрамом Исраеловичем – кандидат биологических наук, доцент, кафедра биохимии и физиологии и Бахтой Алесей Александровной – кандидат биологических

наук, доцент, кафедра биохимии и физиологии; утвержденном ректором Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины", доктором ветеринарных наук, профессором Племяшовым Кириллом Владимировичем,

указала, что диссертация представляет собой завершённую научно-квалификационную работу и вносит существенный вклад в науку и практику.

Соискатель имеет 16 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 13, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Ivleva, I.S. Protective effect of calpain inhibitors against manganese-induced toxicity in rats / I.S. Ivleva, A.P. Ivlev, N.S. Pestereva, T.V. Tyutyunnik, M.N. Karpenko // *Metabolic Brain Disease*. – 2022. – V. 37, 1003–1013. doi: 10.1007/s11011-022-00916-7. Вклад соискателя: предложена концепция исследования, проведено планирование эксперимента, проведены эксперименты по определению уровня тирозингидроксилазы и активности кальпаинов, подготовка публикации (авторский вклад составил 70%).
2. Ivleva, I. Intranasal exposure of manganese induces neuroinflammation and disrupts dopamine metabolism in the striatum and hippocampus / I. Ivleva, N. Pestereva, A. Zubov, M. Karpenko // *Neuroscience Letters*. – 2020. – V. 738, 135344. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135344. Вклад соискателя: предложена концепция исследования, проведено планирование эксперимента, проведены поведенческие эксперименты и определение уровней мРНК основных провоспалительных цитокинов, анализ данных, подготовка публикации (авторский вклад составил 70%).
3. Ивлева, И.С. Активация кальпаинов в стриатуме после интраназального введения хлорида марганца / И.С. Ивлева, Н.С.

Пестерева, З.М. Муружева, М.А. Тихомирова, М.Н. Карпенко // Микроэлементы в медицине. – 2018. – Т. 19 – №4. – С. 16-19. doi: 10.19112/2413-6174-2018-19-4-16-19. Вклад соискателя: предложена концепция исследования, проведено планирование эксперимента, анализ данных, подготовка публикации (авторский вклад составил 75 %).

4. Обламская, И.С. (Ивлева, И.С.). Признаки нейровоспаления у крыс с марганцевой токсической энцефалопатией /И.С. Обламская (И.С. Ивлева), Н.С. Пестерева, Е.А. Скоморохова, М.Н. Карпенко // Медицинский академический журнал. – 2016. – Т.16 – № 4. – С. 32-33. Вклад соискателя: проведено планирование эксперимента, определение уровней мРНК основных провоспалительных цитокинов, определение активности СОД, анализ данных, подготовка публикации (авторский вклад составил 80 %).

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Саньковой Татьяны Петровны – кандидата биологических наук, доцента Института биомедицинских систем и биотехнологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого». Отзыв положительный, замечаний не имеет. В отзыве отмечается, что диссертация написана на высоком научном уровне, в котором решена важная научно-практическая задача выявления молекулярно-клеточных механизмов развития двигательных и когнитивных нарушений организма, связанных с химическими стрессорами, и повышения адаптационного потенциала ЦНС;

2. Восканяна Армена Вагинаковича – кандидата биологических наук, заведующего лабораторией пурификации, сертификации и стандартизации физиологически активных веществ «Института Физиологии им. Л. А. Орбели НАН РА». Отзыв положительный, замечаний не содержит. В отзыве отмечается актуальность темы работы, в которой на основании проведенных исследований решена серьезная задача – раскрыто новое звено

(активация протеаз семейства кальпаинов) в процессе формирования двигательных и когнитивных нарушений при марганец-индуцированном повреждении клеток ЦНС у крыс;

3. Тимковского Андрея Леонидовича – доктора физико-математических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории природных полимеров Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт высокомолекулярных соединений РАН». Отзыв положительный, замечаний не содержит. В отзыве отмечается, что диссертация выполнена на высоком методическом и экспериментальном уровне, а результаты могут быть квалифицированы как крупное научное достижение в области нейрофизиологии.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывался высоким уровнем их профессиональной компетенции, наличием публикаций в соответствующей сфере исследований и широкой известностью своими достижениями в данной области науки.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны методические подходы для оценки влияния избыточного поступления хлорида марганца на моторные и когнитивные функции у крыс, позволившие выявить качественно новые закономерности их формирования; предложена оригинальная гипотеза, объясняющая нейропротективное действие ингибиторов m-кальпаина, в частности, реализующееся за счет снижения скорости внеклеточного метаболизма дофамина, увеличения содержания тирозингидроксилазы и снижения выраженности нейровоспаления;

доказана перспективность использования ингибиторов m-кальпаина для коррекции моторных и когнитивных нарушений, развивающихся вследствие избыточного поступления хлорида марганца в организм;

введены новые концептуальные представления о включении дофамин- $\beta$ -гидроксилазы в механизмы регуляции когнитивных функций.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения о возможности поддержания физиологического уровня дофамина и снижения выраженности воспалительного процесса в центральной нервной системе за счет подавления активности m-кальпаина; применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных исследовательских технологий, в том числе применены методы анализа поведения и функционального состояния животных, метод определения активности дофамин- $\beta$ -гидроксилазы, различные виды электрофоретического разделения белков в геле, иммуноблоттинг, полимеразная цепная реакция в реальном времени, атомно-абсорбционная спектрометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография, а также использован широкий арсенал средств анализа данных;

изложены доказательства того, что марганец-индуцированное снижение содержания дофамина в стриатуме сопряжено со снижением продукции тирозингидроксилазы, а повышение гиппокампального дофамина – со снижением активности дофамин- $\beta$ -гидроксилазы;

раскрыты дифференциальные эффекты действия избыточного поступления хлорида марганца в организм на различные виды памяти, в частности, показано марганец-индуцированное нарушение обучения и формирования пространственной памяти при сохранности рабочей памяти;

изучена структура двигательных нарушений, вызванных избыточным поступлением хлорида марганца в организм;

проведена модернизация метода определения активности дофамин- $\beta$ -гидроксилазы.

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

определены перспективы практического использования ингибиторов m-кальпаина (на примере пептида Cast) для терапии заболеваний центральной нервной системы, вызванных избыточным поступлением соединений марганца в организм;

создана модель оценки эффективности терапии и диагностики заболеваний центральной нервной системы, вызванных избыточным поступлением соединений марганца в организм;

представлены доказательства необходимости определения активности дофамин- $\beta$ -гидроксилазы для оценки сохранности когнитивных функций.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

достаточный объем фактического материала, использование сертифицированного оборудования, общепризнанных современных методов исследования, широкий арсенал методов математической статистики;

теория о включении m-кальпаина в механизмы регуляции моторных и когнитивных функций крыс в условиях избыточного поступления хлорида марганца в организм построена на проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными;

идея технологии повышения адаптационных возможностей головного мозга к действию хлорида марганца за счет подавления активности церебрального m-кальпаина базируется на обобщении собственных экспериментальных данных и находится в соответствии с данными, полученными другими ведущими специалистами в данной области;

использованы сравнение авторских данных с результатами, представленными в независимых источниках в области физиологии;

установлено качественное совпадение авторских результатов с данными независимых исследований, в тех случаях, когда такое сравнение является обоснованным;

использованы современные методики сбора и анализа исходной информации с обоснованием подбора объектов исследования.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационной работы: выработка концепции и планирование работы, сбор и анализ литературы по соответствующей тематике, разработка оптимальных методических подходов, проведение исследований, статистическая обработка полученных результатов, их анализ, подготовка публикаций, апробация результатов на конференциях.

На заседании 09.02.2023 г. диссертационный совет принял решение: за разработку теоретических положений о механизмах влияния избыточного поступления хлорида марганца на моторные и когнитивные функции крыс в условиях подавления активности m-кальпаина присудить Ивлевой И.С. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 25 человек, из них 8 докторов наук по специальности 1.5.5. – «Физиология человека и животных» (5 докторов биологических наук и 3 доктора медицинских наук), участвовавших в заседании, из 35 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» - 25, «против» - 0, «недействительных бюллетеней» - 0.

Председатель диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор  Васильев В.Б.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор биологических наук



Хныченко Л.К.

09 февраля 2023 г