

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

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 09.02.2023 г. № 107

О присуждении Пестеревой Нине Сергеевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертации «Модулирующее действие дофамина на активность церебральных кальпаинов» по специальности 1.5.5. - Физиология человека и животных

принята к защите 29.11. 2022 г. (протокол заседания №101) диссертационным советом 24.1.158.02,

созданного 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 Пестерева Нина Сергеевна 1993 года рождения, 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:

Саранцева Светлана Владимировна – доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», заместитель директора по научной работе;

Помников Виктор Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного образования «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, кафедра неврологии, медико-социальной экспертизы и реабилитации, заведующий,

дали положительный отзыв на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Удмуртский государственный университет»,

в своем положительном отзыве, подписанном Сергеевым Валерием Георгиевичем — доктор биологических наук, кафедра физиологии, клеточной биологии и биотехнологии, заведующий; утвержденном ректором Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Удмуртский государственный университет», доктором исторических наук Мерзляковой Галиной Витальевной, указала, что научное исследование Пестеревой Нины Сергеевны по актуальности, методическому уровню, теоретической и практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым Высшей

аттестационной комиссией Российской Федерации к кандидатским диссертациям, а автор — Пестерева Нина Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. - физиология человека и животных.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывался высоким уровнем их профессиональных компетенций, наличием публикаций в соответствующей сфере исследований и широкой известностью своими достижениями в данной области науки, а именно в области физиологии.

Соискатель имеет 19 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 12, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1 N.Pestereva. M-Calpain is released from striatal synaptosomes / Pestereva N, Ivleva I, Zubov A, Tikhomirova M, Karpenko M. // Int J Neurosci. – 2021 – V.31. – PP. 1-7. (30 % участия). Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 7 страниц. Вклад соискателя: предложена концепция исследования, проведено планирование эксперимента, проведены эксперименты по исследованию влияния различных веществ, в том числе дофамина, на способность кальпаинов секретироваться, предложен механизм, по которому кальпаины секретируются, организация работ, подготовка публикации.

2 М.Н. Карпенко. Связь между степенью активации кальпаинов и уровнем внесинапсомального дофамина / Карпенко М.Н., Пестерева Н.С., Обламская И.С., Щукина В.А. // Нейрокомпьютеры: разработка, применение. Санкт-Петербург, из-во «Радиотехника». - 2016.- Т.2. - СС. 44-47. (40 % участия)
Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 4 страницы. Вклад соискателя: предложена концепция исследования, проведено планирование эксперимента, проведены эксперименты по исследованию влияния концентрации дофамина на активность кальпаинов, организация работ, подготовка публикации.

3 N.S. Pestereva. Region-Specific Changes in Expression and Activity of

Calpains in the CNS of Native Rats / Pestereva N.S., Ivleva I.S., Kotova I.M., Traktirov D.S., Karpenko M.N. // Biomedicine. - 2022 – V. 42 - PP. 771-774. (70 % участия). Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 4 страницы. Вклад соискателя: предложена концепция исследования, проведено планирование эксперимента, проведены эксперименты по исследованию уровня экспрессии мРНК кальпаинов-1,2 в мозге интактных крыс, организация работ, подготовка публикации.

4. Н.С. Пестерева. М-кальпаин как внеклеточная протеаза / Пестерева Н.С., Обламская И.С, Карпенко М.Н. // Медицинский академический журнал. – 2016. – Т.16 – № 4. – С. 131-132. (85 % участия). Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 2 страниц. Вклад соискателя: предложена концепция исследования, проведено планирование эксперимента, проведены эксперименты по исследованию способности кальпаинов секретироваться, предложен механизм, по которому кальпаины секретируются, организация работ, подготовка публикации.

5. M.N. Karpenko. An Infection Hypothesis of Parkinson's Disease / Karpenko M.N., Muruzheva Z.M., Pestereva, N.S., Ekimova I.V. // Neuroscience and Behavioral Physiology. - 2019. - V. 49. - PP. 555–561. (40 % участия). Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 7 страниц. Вклад соискателя: выбор и анализ литературы, организация работ, подготовка публикации.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Галкиной Ольги Владимировны — кандидата биологических наук, доцента кафедры клинической лабораторной диагностики, заведующего Лабораторией биохимического гомеостаза НИИ нефрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В отзыве отмечается, что работа Пестеревой Нины Сергеевны является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, обладающей актуальностью и новизной.

2. Шкаевой Натальи Анатольевны — доктора биологических наук, профессора кафедры общей и клинической патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Челябинский государственный университет». В отзыве отмечается, что исследование Пестеревой Нины Сергеевны выполнено на высоком методическом уровне, в частности, использование трансгенных крыс, что является редким событием.

3. Некрасовой Анны Сергеевны — кандидата медицинских наук, доцента кафедры внутренних болезней клинической фармакологии и нефрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский Университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В отзыве отмечается, что полученные Пестеревой Ниной Сергеевной данные обладают теоретической и практической новизной; они углубляют представление о физиологических функциях дофамина и кальпаинов.

4. Романовой Ирины Владимировны — доктора биологических наук, заведующего лабораторией интегративной нейроэндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова Российской академии наук.

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:

разработана новая научная идея о существовании дофамин-опосредованных механизмов регуляции активности церебральных кальпаинов;

обосновано оригинальное научное положение о сопряжении процессов обмена дофамина с изменениями активности церебральных кальпаинов;

доказано, что дофамин стимулирует высвобождение кальпаина из нервных окончаний и обладает способностью его активировать;

введены новые представления о существовании внеклеточных белков-субстратов кальпаина.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- доказаны положения о включении дофамина в процессы регуляции активности кальций-зависимых, нелизосомальных, нейтральных протеаз семейства кальпаинов; о способности дофамина индуцировать высвобождение кальпаинов из нервных окончаний;
- применительно к проблематике диссертации были использованы современные биохимические и молекулярно-клеточные методы;
- изложены аргументы, свидетельствующие о повышении активности кальпаина 1 в клетках стриатума крыс с нокаутом гена, кодирующего транспортер дофамина и о повышении активности кальпаина 2 в клетках стриатума крыс при фармакологически вызванном подавлении активности тирозингидроксилазы;
- раскрыт новый механизм действия л-дофы, реализующиеся за счет повышения активности кальпаинов 1 и 2 в клетках стриатума;
- изучена роль избытка дофамина в механизме высвобождения кальпаинов во внеклеточное пространство нервными окончаниями, доказывающая стимулирующее действие дофамина на секрецию кальпаина;
- проведена модернизация метода определения активности изоформ кальпаинов с помощью метода зимографии в геле, что обеспечило получение новых данных о способности дофамина напрямую активировать кальпаин 1.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: полученные результаты дополняют существующие представления о физиологических функциях кальпаинов и их роли в регуляции протеостаза за счет дофамин-зависимого расщепления внеклеточных белков и могут быть использованы для чтения курсов лекций на кафедрах физиологии, клеточной биологии и биотехнологии.

определены перспективы разработки новых лекарственных средств для терапии заболеваний нервной системы, вызванных гипер- или гиподисфункционированием дофаминергической системы, с учетом нейромедиаторной роли дофамина;

создана модель оценки плейотропного действия дофаминомиметиков;

представлены предложения по совершенствованию методов доставки лекарственных препаратов, изменяющих функциональную активность дофаминергической системы, с учетом модулирующего действия дофамина на активность церебральных кальпаинов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием общепризнанных современных методов исследования, на достаточном объеме фактического материала, с применением адекватных методов математической статистики;

теория о включении дофамина в регуляцию протеостаза построена на проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными;

идея технологии снижения выраженности побочного действия дофаминомиметиков за счет модуляции активности кальпаинов базируется на обобщении собственных экспериментальных данных и находится в соответствии с данными, полученными другими ведущими специалистами в данной области;

использовано 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

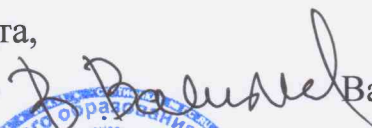
Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационной работы: выработка концепции и планирование работы, сбор и анализ литературы по соответствующей тематике, разработка оптимальных методических подходов, проведение исследований, статистическая обработка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

На заседании 09.02.2023 г. диссертационный совет принял решение:

за раскрытие механизмов модулирующего действия дофамина на активность церебральных кальпаинов присудить Пестеревой Н.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