

Протокол № 102

заседания диссертационного совета 24.1.158.02

от 29.11.2022

Председатель диссертационного совета - доктор медицинских наук, профессор
Васильев Вадим Борисович

Ученый секретарь – доктор биологических наук Хныченко Людмила
Константиновна

Слушали: Заключение экспертной комиссии о диссертационной работе **Ивлевой Ирины Сергеевны**, выполненной на тему **«Подавление активности m-кальпаина предупреждает развитие двигательных и когнитивных нарушений при марганец-индуцированном повреждении ЦНС у крыс»** на соискание ученой степени кандидата наук.

По отрасли наук: биологические науки

По специальности: 1.5.5. – Физиология человека и животных

Председатель экспертной комиссии – доктор биологических наук Суворов
Николай Борисович

Члены экспертной комиссии: доктор медицинских наук, доцент Евлахов Вадим
Иванович; доктор медицинских наук, профессор Клименко Виктор Матвеевич.

В заключении отмечалось, что диссертационная работа Ивлевой Ирины Сергеевны посвящена **актуальной проблеме** – изучению влияния избыточного поступления хлорида марганца на моторные и когнитивные функции крыс в условиях подавления активности m-кальпаина. Изучение молекулярно-клеточных механизмов, лежащих в основе двигательных и когнитивных нарушений, необходимо для понимания регулирующих их процессов, а также для разработки стратегий повышения адаптационного потенциала клеток ЦНС. Результаты, представленные в работе, позволяют расширить понимание механизмов формирования когнитивных и моторных нарушений, развивающихся при избыточном поступлении соединений марганца в организм. Полученные в рамках диссертационного исследования научные данные указывают на включение протеаз семейства кальпаинов в реализацию адаптивных реакций, протекающих в клетках ЦНС в ответ на действие неблагоприятных факторов химической природы ($MnCl_2$). Выявленное в работе снижение выраженности марганец-индуцированных нарушений моторных и когнитивных функций в результате ингибирования активности m-кальпаина позволяет обосновать и предложить новые терапевтические схемы для лечения когнитивных расстройств и моторных нарушений.

Представленные в диссертации результаты отличаются **научной новизной**: автором показано влияние избыточного поступления хлорида марганца в организм на моторные и когнитивные функции крыс, в частности нарушение походки, развитие моторного дефицита, снижение локомоторной активности, нарушение обучения и формирования пространственной памяти. Ингибирование активности m-кальпаина снижает выраженность MnCl₂-индуцированных нарушений моторных и когнитивных функций у крыс, а именно: способствует восстановлению двигательной активности и походки, а также увеличению времени латентного периода развития нарушений обучения и пространственной памяти.

Хроническое интраназальное введение MnCl₂ крысам вызывает развитие нейровоспаления в клетках ЦНС, что отражается в увеличении уровней мРНК Ил-1 β , ФНО- α , NF κ B, iNOS. Ингибирование активности m-кальпаина снижает выраженность MnCl₂-индуцированного воспалительного процесса в клетках стриатума и гиппокампа, частично нормализуя уровни мРНК Ил-1 β , ФНО- α , NF κ B.

Избыточные уровни марганца в клетках стриатума приводят к снижению уровня мРНК и белка тирозингидроксилазы, что сопровождается снижением уровня дофамина. Напротив, в клетках гиппокампа наблюдается марганец-индуцированное увеличение уровня дофамина и снижение уровня норадреналина, что сопровождается снижением активности дофамин- β -гидроксилазы. Ингибирование активности m-кальпаина при хроническом интраназальном введении MnCl₂ крысам нормализует баланс катехоламинов, восстанавливая уровень дофамина в стриатуме вследствие увеличения продукции тирозингидроксилазы, а также способствует увеличению уровня норадреналина в гиппокампе без влияния на MnCl₂-индуцированное снижение активности дофамин- β -гидроксилазы.

Степень достоверности и обоснованности положений, выносимых на защиту, подтверждается достаточным объемом выборок и числом независимых повторностей, выполненных с использованием современных адекватных методов исследования. Результаты диссертационного исследования прошли необходимое рецензирование и апробацию. Материалы работы докладывались автором на международных и российских конференциях, в частности: Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry «Stress and Behavior» (Санкт-Петербург, 2016-2020); Международный междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, Крым, Россия, 2017-2018); Зимняя молодежная школа по биофизике и молекулярной биологии (Рощино, Россия, 2018-2019); V съезд РОСМЭМ (Москва, Россия, 2018); VI Съезд

физиологов СНГ (Дагомыс, Россия, 2019); VI Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (Нижний Новгород, Россия, 2020); V международная научно-практическая конференция «Биоэлементы» (Оренбург, Россия, 2021). По теме диссертации опубликованы 16 работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ, в том числе 3 статьи в изданиях, входящих в базы данных Scopus и Web of Science.

В диссертации отсутствуют заимствования материалов без ссылок на автора или источник заимствования, а также результатов работ, выполненных И.С. Ивлевой в соавторстве, без ссылок на соавторов.

Выводы корректны и соответствуют поставленным задачам и представленным результатам.

Тема диссертации и ее содержание соответствуют специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных, в частности, областям исследования: изучение закономерностей и механизмов поддержания постоянства внутренней среды организма; анализ механизмов нервной и гуморальной регуляции, генетических, молекулярных, биохимических процессов, определяющих динамику и взаимодействие физиологических функций; исследование закономерностей функционирования основных систем организма (нервной, иммунной, сенсорной, двигательной, крови, кровообращения, лимфообращения, дыхания, выделения, пищеварения, размножения, внутренней секреции и др.); исследование механизмов сенсорного восприятия и организации движений; изучение механизмов функционирования клеток, тканей, органов, принципов их системной организации; изучение физиологических механизмов адаптации человека к различным географическим, экологическим, трудовыми социальным условиям; изучение молекулярной и интегративной организации физиологических функций.

Диссертационная работа Ивлевой Ирины Сергеевны на соискание степени кандидата биологических наук выполнена в Физиологическом отделе им. И.П. Павлова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины», научный руководитель – доктор биологических наук, М.Н. Карпенко.

Постановили:

1. Утвердить заключение комиссии о соответствии диссертации Ивлевой Ирины Сергеевны на тему «Подавление активности m-кальпаина предупреждает развитие двигательных и когнитивных нарушений при марганец-индуцированном повреждении

ЦНС у крыс» на соискание ученой степени кандидата наук профилю диссертационного совета 24.1.158.02 и паспорту специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных.

2. Принять диссертационную работу Ивлевой И.С. на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных к открытой защите.

3. Назначить по рассматриваемой диссертации *ведущую организацию* – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины", являющийся одним из ведущих научно-образовательных учреждений Российской Федерации. В структуру Университета входит кафедра биохимии и физиологии, сотрудники которой являются известными специалистами в области физиологии человека и животных.

4. Назначить официальных оппонентов:

Чащина Максима Валерьевича – доктора медицинских наук, заведующего научно-исследовательской лабораторией арктической медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Чашин М. В. – ведущий специалист по изучению последствий избыточного поступления марганца в организм человека. В область научных интересов Чащина М.В. входит изучение нейроповеденческих показателей пациентов с диагнозом марганцевая энцефалопатия и идиопатическая болезнь Паркинсона.

Шаройко Владимира Владимировича – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник кафедры общей и биоорганической химии научно-образовательного института биомедицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Шаройко В. В. – известный специалист в области изучения пептидной регуляции физиологических функций в норме и при патологии.

5. Предполагаемая дата защиты – 9 февраля 2023 г.

6. **Утвердить** список организаций и лиц для рассылки авторефератов.

7. **Разрешить** опубликовать автореферат на правах рукописи.

✓ Председатель

диссертационного совета

Ученый секретарь

диссертационного совета



Васильев В.Б.

Хныченко Л.К.