

«УТВЕРЖДАЮ»

ВРИО директора

ИОГен РАН

доктор биологических наук,
Кудрявцев Александр Михайлович



2017 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук о научно-практической значимости диссертационной работы Шишкиной Татьяны Викторовны «Антигипоксическое и нейропротекторное действие глиального нейротрофического фактора при моделировании факторов ишемии», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук в диссертационный совет Д.002.020.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологии И.П. Павлова» Российской академии наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Актуальность темы диссертации

Поиск путей повышения адаптационных возможностей головного мозга при воздействии факторов ишемии является одним из приоритетных направлений как в фундаментальной, так и прикладной нейрофизиологии. Актуальность проводимых исследований в рамках данной проблематики в первую очередь связана с неуклонным ростом случаев инвалидизации и смертности населения в следствие ишемического повреждения, а также недостаточной эффективностью ныне существующих методов и подходов для лечения и реабилитации пациентов. В связи с вышеизложенным, особый интерес представляет изучение нейропротекторных свойств и механизмов действия регуляторных белков, неотъемлемых компонентов эндогенной

системы защиты нервных клеток – нейротрофических факторов головного мозга, рассматриваемых в качестве новых таргетных молекул для разработки новых методов нейропротекции.

Диссертационная работа Шишкиной Т.В. посвящена изучению антигипоксического и нейропротекторного действия одного из представителей данной группы белков – глиального нейротрофического фактора (GDNF). В настоящее время показана исключительная роль данного белка как в период формирования и развития головного мозга, так и в регуляции процессов, протекающих в постнатальном периоде. Тем не менее, существенная недостаточность данных о механизмах действия нейротрофического фактора GDNF при воздействии факторов ишемии и его нейропротекторном и антигипоксическом потенциале предполагает проведение дальнейших исследований.

В диссертационном исследовании Шишкиной Т.В. раскрываются новые аспекты защитного действия GDNF, а также предположены молекулярные механизмы, участвующие в реализации выявленных эффектов, что, несомненно, говорит об актуальности проведенной работы.

Научная новизна исследования

На основании проведенных экспериментальных исследований автором были выявлены особенности нейропротекторного действия GDNF при моделировании ключевых звеньев ишемического каскада.

В моделях кислородной и глюкозной депривации *in vitro* защитное действие превентивного применения GDNF выражалось в снижении гибели клеток культуры, поддержании спонтанной нейросетевой активности во время эпизода депривации, а также в период так называемой реоксигенации/реперфузии.

Антигипоксическое действие глиального нейротрофического фактора было подтверждено и в исследованиях на модели острой гипобарической гипоксии *in vivo*. Была продемонстрирована способность GDNF повышать

устойчивость животных к действию кислородного голодания и сохранять двигательную активность, при его превентивном интраназальном применении.

Автором диссертационной работы впервые была показана связь антигипоксического действия GDNF с работой AMPA рецепторов. Была проведена оценка влияния GDNF на экспрессию GluR2-субъединицы AMPA рецептора при моделировании острой гипоксии *in vitro*.

Оценка достоверности результатов диссертационного исследования

Достоверность результатов диссертационного исследования определяется должным объемом экспериментальных данных, полученных с использованием классических и современных физиологических методик. Все результаты статистически обработаны и проанализированы. Сформулированные автором выводы полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

Практическая и теоретическая значимость работы

Полученные Шишкиной Т.В. результаты вносят вклад в понимание принципов и молекулярно-клеточных механизмов функционирования и адаптации нервной системы в условиях стресса. Выявленные автором эффекты глиального нейротрофического фактора, оказываемые в условиях кислородной и глюкозной недостаточности, представляют исключительную значимость не только для фундаментальной нейрофизиологии, но и могут стать основой для разработки высокоэффективных методов нейропротекции.

Оценка содержания выполненной работы в соответствии с требованиями ВАК

Диссертационная работа Шишкиной Т.В. построена по классической схеме, изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из

и инновации в медицине» (Троицк, 2014), где в рамках конкурса работ молодых ученых Шишкиной Т.В. был получен диплом лауреата за представленный доклад, Международной научной школе «Frontiers in modern neuroscience» (Нижний Новгород, 2014), 67-69й областной студенческой научной конференции «Биосистемы: Организация, Поведение, Управление» (Нижний Новгород, 2014-2016), 9th FENS Forum of Neuroscience (Милан, 2014), Международной конференции «Рецепторы и внутриклеточная сигнализация» (Пушино, 2015) в рамках которой представленный доклад стал призером в конкурсе работ молодых ученых, V съезде биофизиков России (Ростов-на-Дону, 2015), IX международном симпозиуме «Neuroprotection and Neurorepair» (Лейпциг, 2016).

По теме диссертационного исследования опубликовано 28 печатных работ, в том числе 4 статьи в ведущих периодических отечественных изданиях. Основные положения диссертации четко отражены в тексте автореферата. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК. Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Шишкиной Татьяны Викторовны «Антигипоксическое и нейропротекторное действие глиального нейротрофического фактора при моделировании факторов ишемии» является законченной научно-квалификационной работой, соответствующей требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842 предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Доктор биологических наук,
член-корреспондент РАН,
заведующий лабораторией

введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 46 рисунками и 2 таблицами. Список литературы содержит 143 источника.

Во введении автор излагает актуальность имеющейся научной проблемы и четко формулирует в соответствии с ней цель и задачи исследования.

Первая глава диссертационной работы посвящена обзору имеющихся на сегодняшний день данных в рассматриваемой области.

Первая глава диссертационной работы является обзором отечественной и зарубежной научной литературы за последние 10 лет, в котором отражены современные достижения и существующие проблемы в области изучения механизмов действия нейротрофического фактора головного мозга на функционирование центральной нервной системы и его роли в антигипоксической и нейропротекторной системе защиты нервных клеток от гипоксического повреждения. Проведен анализ целого ряда публикаций, раскрывающих значимость данной проблемы и обоснованность выполнения целей и задач диссертационного исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена подробная информация о схемах экспериментов, методиках и установках, используемых автором в своей работе.

Глава «Результаты и их обсуждение» структурирована на разделы, в каждом из которых представлены конкретные экспериментальные данные и проведен их анализ. Выводы, выдвигаемые автором, четко сформулированы, резюмируют полученные данные и полностью соответствуют поставленным задачам.

Результаты диссертационного исследования достаточно широко представлены на конференциях российского и международного значения. Апробация проводилась на VI Троицкой конференции «Медицинская физика

генетики развития

Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института общей

генетики им. Н.И. Вавилова

Российской академии наук

Лагарькова Мария Андреевна

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Губкина, д. 3, ГСП-1.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей
генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук

тел.: 8(499)1356213, +7916220785; e-mail: lagar@vigg.ru

Подпись проф. Лагарьковой М.А. заверяю.

Ученый секретарь ИОГен РАН, д.б.н. Огаркова О.А.

