

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Большакова Артема Евгеньевича на тему: «Механизмы нейропротекторного действия убаина при эксайтотоксическом стрессе в нейронах неокортекса крыс», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.5. физиология человека и животных.

Тема диссертационной работы Большакова Артема Евгеньевича представляется весьма актуальной, поскольку проблема смерти нейронов в результате эксайтотоксического стресса при различных актуальных патологиях так и остается не до конца изученной, а средств для ее предотвращения и для лечения этих заболеваний катастрофически не хватает. Данное исследование углубляет научное знание относительно механизмов гибели нейронов при эксайтотоксическом стрессе и предлагает использование убаина в низких концентрациях в качестве нового способа предотвращения гибели нейронов при этих состояниях.

В исследовании впервые описывается нейропротекторный эффект убаина в низких концентрациях в моделях эксайтотоксического стресса, показывается вовлеченность $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника, а также приводятся данные о стабилизации убаином спонтанного освобождения глутамата при повышении его внеклеточного уровня. В целом, результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями в молекулярной физиологии центральной нервной системы.

Данные диссертационной работы, полученные на модели эксайтотоксического стресса, имеют научно-практическую значимость, заключающуюся в разработке новых методов предотвращения гибели нейронов при различных патологиях, сопровождающихся эксайтотоксическим стрессом.

Порядок и стиль изложения диссертации понятен. Предложенная автором методика по созданию экспериментальных условий эксайтотоксического стресса вполне адекватна поставленным задачам, а методы оценки гибели нейронов по различным механизмам также являются адекватными. Объем проведенных исследований, а также результаты статистического анализа позволяют положительно оценить достоверность полученных результатов исследования. Выводы соответствуют поставленным задачам.

По теме диссертационной работы Большакова Артема Евгеньевича было опубликовано 14 научных работ, включая 4 статьи в рецензируемых научных журналах, включенных в список ВАК.

К вопросам и замечаниям по данной работе необходимо отнести следующее:

1) Стр 25 В главе «1.3.1. Апоптоз» утверждается, что «Наиболее часто внешняя активация апоптоза в нейронах осуществляется в результате токсического действия возбуждающих аминокислот, в основном глутамата.» Данный раздел следовало бы дополнить ссылками на исследования, в которых приводятся доказательства того, что нейроапоптоз (в особенности в онтогенезе) стимулируется также блокированием активности нейронов, что приводит к длительному снижению внутриклеточного кальция (в том числе при блокировании рецепторов глутамата) и лежит в основе стимуляции нейроапоптоза в моделях фетального алкогольного синдрома, при воздействии общих анестетиков и антиэпилептических агентов. В связи с этим возникает вопрос:

Поскольку выбранная диссертантом экспериментальная модель описывает процессы в нейронах, находящихся в процессе постнатального развития, то можно ли генерализовать полученные выводы на зрелые нейроны? Во-вторых, было бы интересно узнать мнение диссертанта о возможных эффектах убаина в низких концентрациях на нейроапоптоз, вызываемый подавлением активности?

2) Стр 48 В главе «1.6.1. Эндогенный убаин» приводится интересная информация об эндогенных дигиталисспособных факторах, которые обнаруживаются в крови. В связи с этим возникает вопрос:

Способны ли эти эндогенные дигиталисспособные вещества проникать в ткань мозга через гематоэнцефалический барьер?

3) Стр 78-79 В главе «3.8. Связывание внутриклеточного Ca²⁺ нивелирует эффект повышения частоты сВПСТ» следует пояснить загружалась ли ВАРТА во все нейроны или только в регистрируемый (постсинаптический) нейрон? Если только в регистрируемый (через пэтч-пипетку), то как можно объяснить пресинаптические эффекты в виде снижения частоты сВПСТ?

Замечания:

1) Стр. 5 Опечатка в термине «Эксайтотоксические»

2) Стр 5: К списку заболеваний с глутамат-опосредованной гибелью нейронов также следует отнести эпилепсию

3) Стр 18 В предложении «Магний блок предотвращается деполяризацией (Johnson, Ascher, 1990)» приведенная ссылка описывает блок НМДА каналов внутриклеточным магнием. Более уместной здесь была бы ссылка «Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones.» Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbert A, Prochiantz A. Nature. 1984 Feb 2-8;307(5950):462-5

4) Стр 73-74 На рис.18 и в тексте не указаны значения мембранного потенциала и тока удержания, а также не приведены групповые значения этих параметров, размера выборки, а также уровня шума в контроле и при воздействии АПВ.

5) Стр 81 Опечатка в слове «демонстрируют»

6) Стр 86 Лишняя запятая в «Уабаин известен, как цитотоксичное...»

Следует отметить, что указанные замечания носят рекомендательный характер и не снижают общей ценности исследования.

Диссертация Большакова Артема Евгеньевича на тему: «Механизмы нейропротекторного действия уабаина при эксайтотоксическом стрессе в нейронах неокортекса крыс» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Большаков Артем Евгеньевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.5. физиология человека и животных.

Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не установлены.

Член диссертационного совета

Доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник

НИИ нейробиологии

Казанского (Приволжского)

Федерального Университета

28 сентября 2022 г.

Хазипов Рустем Нариманович

