

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шишкиной Татьяны Викторовны
«Антигипоксическое и нейропротекторное действие глиального
нейротрофического фактора при моделировании факторов ишемии»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.03.01 – «физиология»

Диссертационная работа Шишкиной Т.В. посвящена изучению нейропротективных свойств глиального нейротрофического фактора (GDNF) при гипоксии и глюкозной депривации клеток нейрональной природы *in vitro*, ишемическом повреждении головного мозга *in vivo*. В последние годы интерес к изучению гипоксически-ишемического повреждения клеток центральной нервной системы существенно возрос в связи с появлением принципиально новых методологических подходов к моделированию этих патологических состояний, а также методов регистрации ответа клеток. В частности, уникальные возможности для исследования клеточно-молекулярных механизмов действия ишемии предлагает применение использование нейронных сетей в первичных культурах образцов головного мозга *in vitro*, что и легло в основу дизайна работы Т.В. Шишкиной.

В диссертации использованы современные методы исследования, моделирование факторов ишемии *in vitro* выполнено в соответствии с общепринятыми протоколами, реакцию нейронов на повреждение оценивали с применением современных способов регистрации функциональной активности и жизнеспособности клеток. В работе применены новый метод анализа экспрессионного профиля клеток, протоколы моделирования и оценки неврологического статуса при действии ишемии *in vivo*.

Автором убедительно показано, что в физиологических концентрациях GDNF предотвращает развитие неблагоприятных эффектов гипоксии и глюкозной депривации, обеспечивая сохранность формирующихся межнейронных и нейрон-глиальных связей в культуре клеток гиппокампа *in vitro*, но не оказывает существенного влияния на клетки, находящиеся в условиях нормоксии. Установлено, что его действие в указанных условиях эксперимента может быть опосредовано увеличением экспрессии GluR2-субъединицы AMPA-рецептора, которая является критически важной для регуляции активности, сборки и

транспорта AMPA-рецепторов в клетке, а также для реализации феномена долговременной синаптической пластичности. Автором показано, что нейропротективные свойства GDNF, в том числе в контексте сохранности долговременной пространственной памяти, могут быть воспроизведены и *in vivo*.

Результаты исследования доложены на всероссийских и международных научных форумах, представлены в профильных научных журналах. Научная новизна работы определяется впервые полученными данными об эффектах GDNF в отношении спонтанной активности в культуре диссоциированных клеток гиппокампа *in vitro* при действии гипоксии и глюкозной депривации. Практическая значимость работы связана с возможностью применения результатов для разработки новых фармакотерапевтических протоколов нейропротекции, что подтверждено блоком экспериментов *in vivo*.

Выводы, сделанные автором, базируются на полученных результатах и подтверждают достижение цели, решение задач исследования. Достоверность результатов не вызывает сомнений. Несомненным достоинством работы является грамотный анализ полученных результатов, а также логичное и обоснованное сочетание подходов *in vitro* и *in vivo*.

Автореферат хорошо структурирован и иллюстрирован, дает наглядное представление о дизайне исследования и полученных результатах. Принципиальных замечаний по автореферату нет.


При знакомстве с авторефератом возникли вопросы автору:

- 1) Чем, по мнению автора, можно объяснить существование лимитированных условий проявления нейропротективного действия GDNF (только при гипоксии, только при превентивном применении)?
- 2) Как соотносятся между собой примененные дозы GDNF *in vitro* и *in vivo*, что послужило основой для их выбора?

В целом, работа представляет собой завершенное научно-квалификационное исследование, выполненное методологически правильно, на современном уровне, в которой содержится решение научной задачи, имеющей существенное значение для физиологии, патофизиологии, нейронаук.

Считаю, что диссертационное исследование Шишкиной Татьяны Викторовны «Антигипоксическое и нейропротекторное действие глиального нейротрофического фактора при моделировании факторов ишемии» по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 г. № 842, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – «физиология».

Заведующая кафедрой биологической химии
с курсами медицинской, фармацевтической
и токсикологической химии, проректор
по инновационному развитию и международной
деятельности, главный научный сотрудник,
руководитель НИИ молекулярной
медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО
«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения РФ,
доктор медицинских наук, профессор

 Салмина Алла Борисовна
15.03.2014

Подпись проф. Салминой А.Б. подтверждаю:

Начальник Управления кадров
ФГБОУ ВО КрасГМУ
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого



 Д.В. Челнаков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; 8 (391) 220-13-95, 8 (391) 228-07-69; rector@krasgmu.ru; allasalmina@mail.ru