

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Лисачева Павла Дмитриевича
«Нейропластичность и экспрессия генов (нейро-глиальное взаимодействие и формирование долговременной потенциации синаптической передачи)»,
представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук
по специальности 03.03.01 – физиология

Актуальность. Как известно, ключевым физиологическим механизмом обучения и памяти являются долговременные изменения эффективности синаптической передачи, в которых важную роль играет экспрессия генов. Реорганизация синапсов сопровождается значительными изменениями в транскриптом мозга, анализ которых представляется необходимым для выяснения механизмов нейропластичности. Обычно анализ молекулярно-генетических аспектов нейропластичности ограничивают процессами, происходящими в нейронах. Между тем, глия, и особенно астроциты, играют важную роль в регуляции синаптической передачи, отвечая на выделение нейромедиаторов увеличением внутриклеточной концентрации кальция и высвобождением в межклеточное пространство глиальных продуктов, модулирующих синаптическую эффективность. Вместе с тем, вклад генетического аппарата глиальных клеток в синаптическую пластичность практически неизвестен. Поэтому изучение связи нейрональной пластичности с экспрессией глиальных генов является *актуальной задачей нейрофизиологии*.

Одним из важнейших регуляторных факторов, секретируемых глией, является белок S100B. К настоящему времени накоплено много интересных и достаточно противоречивых данных о свойствах этого белка. Многие авторы считают белок S100B перспективным объектом для изучения связи нейропластичности с экспрессией глиальных генов. Он удобен также с методической точки зрения, поскольку не экспрессируется в нейронах в большинстве отделов мозга, включая гиппокамп – классический объект для изучения молекулярно-клеточных механизмов нейропластичности.

Планируя свое исследование, автор делает предположение, что зависимые от нейронной активности нейропластические процессы могут сопровождаться изменением транскрипции генов не только в нейронах, но и в глиальных клетках (астроцитах). При формировании долговременной потенциации синаптической передачи (ДВП) через , транскрипционный механизм реализуется увеличение экспрессии глиального фактора S100B, модулирующего синаптическую пластичность. На основании комплекса экспериментов и данных литературы автором предложена схема регуляции экспрессии

S100B при формировании ДВП. В качестве ключевых посредников влияния тетанизации на экспрессию S100B выступают Ca^{2+} /кальмодулин-зависимые протеинкиназы. Одним из транскрипционных факторов, контролирующих связанную с индукцией ДВП экспрессию S100B, оказался p53, что является первым свидетельством его участия в регуляции экспрессии генов при ДВП. Автор предполагает, что максимальное увеличение связывания p53 с ДНК при ДВП совпадает по времени с уменьшением суммарного уровня белка p53. Таким образом, индукция ДВП сопровождается одновременной активацией позитивных и негативных регуляторов p53, скоординированная работа которых формирует кратковременный биохимический «потенциал действия». К вероятным функциям p53-зависимого компонента транскрипционной программы ДВП могут быть отнесены трофическая поддержка клеток мозга в условиях повышенной функциональной нагрузки и гомеостатическое ограничение эффективности возбуждающих синапсов, необходимое для стабильного функционирования мозга.

Полученные автором в этом исследовании данные представляют несомненный научный и теоретический интерес. Совокупность полученных данных позволяет заключить, что при формировании долговременной потенциации синаптической передачи генетический аппарат астроцитов оказывается вовлеченным в механизм нейроглиального взаимодействия, отвечающего за тонкую настройку синаптических связей.

Работа имеет и несомненно практическую ценность, которая заключается в том, что полученные данные расширяют понимание клеточных механизмов пластичности. Идентификация регуляторной сети, контролирующей экспрессию S100B, может быть полезна для выяснения причин увеличения уровня этого белка в мозге при некоторых заболеваниях, а также для оценки перспектив использования регуляторных факторов в качестве мишеней фармакологического воздействия. Результаты работы открывают также новое перспективное направление в исследовании молекулярных и клеточных механизмов нейропластичности, связанное с изучением путей активации и роли p53 в нейропластичности, расширяют потенциальную информативность модели долговременной потенциации в срезах гиппокампа при анализе действия биологически активных веществ.

Достоверность результатов подтверждается проведенной на современном уровне статистической обработкой данных.

Задачи, поставленные автором, успешно решены. Выводы вытекают из четко изложенного содержания проведенного исследования. Основные результаты исследования полностью представлены в научной печати.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности, новизне и практической значимости диссертации Лисачева П.Д.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Таким образом, диссертационная работа Лисачева Павла Дмитриевича «Нейропластичность и экспрессия генов (нейро-глиальное взаимодействие и формирование долговременной потенциации синаптической передачи)» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, имеющее важное значение для физиологической науки. Диссертация Лисачева Павла Дмитриевича «Нейропластичность и экспрессия генов (нейро-глиальное взаимодействие и формирование долговременной потенциации синаптической передачи)», выполненная при научном консультировании доктора биологических наук, профессора, академика РАН Штарк М.Б., соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности: 03.03.01 – Физиология.

Черникова Людмила Александровна,
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник

отделения нейрореабилитации и физиотерапии
ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Почтовый адрес: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

Телефон: +7(495)490-25-02. Электронный адрес: luda_cher44@mail.ru

Подпись Черниковой Л.А. заверяю
Ученый секретарь ФГБНУ «Научный центр неврологии»,
кандидат медицинских наук



Черникова Л.А.

Евдокименко А.Н.

29 октября 2016 г.