

Отзыв  
на автореферат диссертации  
Абушик Полины Александровны  
**Механизмы нейротоксичности, вызванной активацией рецепторов глутамата в  
центральных и периферических нейронах крыс,**  
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук  
по специальности 03.03.01 – физиология

Более 70% возбуждающих нейронов в центральной и периферической нервной системе реализуют глутаматергическую синаптическую передачу, в связи с чем, глутамат является важнейшим возбуждающим медиатором в нервной системе. В физиологических условиях глутаматергическая передача служит основой для нормальных синаптических процессов, обеспечивающих образование долговременной памяти и развитие пластичности мозга. Патология глутаматергической синаптической передачи рассматривается как одно из существенных звеньев патогенеза многих нейродегенеративных заболеваний — начиная с болезни Паркинсона, до различных вариантов деменции, хореи Гентингтона и др. Это связано с тем, что в структурах мозга, играющих ведущую роль в процессах обучения (определенные структуры коры и гиппокамп), плотность глутаматных рецепторов особенно высока. При деменции в них происходит прогрессирующее разрушение и уменьшение плотности рецепторов глутамата. При этом выраженность гибели глутаматергических ассоциативных волокон коррелирует с тяжестью деменции. Иными словами, с нейрофизиологических позиций деменция — это состояние гипофункции глутаматергической системы вследствие прогрессирующей утраты глутаматных рецепторов. В последние годы в физиологии и медицине особенный интерес вызывают проблемы, связанные с систематической гибелью нервных клеток, которая обнаруживаются при практически всех острых и хронических неврологических заболеваниях. Особую и важную роль при этом определяют для повышенного уровня гомоцистеина, который считается одним из риск-факторов развития деменций. Многочисленные экспериментальные и эпидемиологические исследования показали тесную связь между повышенным уровнем гомоцистеина и некоторыми нейродегенеративными заболеваниями (Mattson, M.P. et al 2003). В связи с этим представленная диссертационная работа, посвященная анализу механизмов нейротоксичности глутамата и эффектам долговременного действия гомоцистеина, является чрезвычайно актуальной. Целью исследования стало изучение рецепторных механизмов токсического действия агонистов рецепторов глутамата, вызывающих накопление  $Ca^{2+}$  и изменение митохондриального мембранного потенциала. В результате проведенного анализа, выполненного с применением современных флуоресцентных и электрофизиологических методов, получены принципиально новые данные, свидетельствующие о том, что нейроны первичной культуры являются гетерогенными и обладают определенной морфофункциональной специализацией. Впервые показано, что нейротоксический эффект гомоцистеина определяется синергизмом активации

NMDA рецепторов и метаботропных рецепторов глутамата, так как избирательные антагонисты каждого из этих рецепторов предотвращали гибель глутамат-чувствительных центральных нейронов, а также пуринаргических и пептидергических периферических нейронов. Установлено, что нейротоксический эффект гомоцистеина в нейронах коры мозга и тригеминального ганглия крыс развивается через активацию ионотропных NMDA рецепторов и метаботропных рецепторов глутамата. Гомоцистеин, в отличие от NMDA и глутамата, не вызывал падение митохондриального мембранного потенциала в нейронах коры мозга и тригеминального ганглия крыс в первичной культуре ткани, что свидетельствует об отсутствии окислительного стресса на начальных этапах нейротоксического действия.


Полученные данные представляют большой интерес для специалистов в области нейробиологии, физиологии, биофизики, изучающих процессы передачи информации и кальциевой регуляции в периферической и центральной нервной системе, а также клиницистов, работающих с пациентами, страдающими заболеваниями нервной системы.

Анализ представленного автореферата позволяет заключить, что работа «Механизмы нейротоксичности, вызванной активацией рецепторов глутамата в центральных и периферических нейронах крыс» является законченной квалификационной работой, посвященной актуальной проблеме нейрофизиологии, и отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Абушик П.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Ведущий научный сотрудник лаборатории  
биофизики синаптических процессов  
Казанского института биохимии и биофизики  
Казанского научного центра РАН, дбн, проф.

 Бухараева Э.А.

Заведующий лабораторией  
биофизики синаптических процессов  
Казанского института биохимии и биофизики  
Казанского научного центра РАН,  
дмн, акад. РАН

 Никольский Е.Е.

  
Подпись  Э.А. Бухараева  
Заведующий  Е.Е. Никольский

  
Подпись  Е.Е. Никольский  
Заведующий  Э.А. Бухараева