

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шарипова Рината Рашидовича «Механизмы эксайтотоксичности при повторном действии глутамата: роль нарушения  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Na}^+$  гомеостаза и функционального состояния митохондрий», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология

Ишемическая болезнь сердца и ишемические поражения мозга по-прежнему занимают первое место среди причин преждевременной смерти людей во всём мире. Несмотря на усилия учёных, патогенез данных заболеваний на молекулярном уровне остаётся недостаточно изученным, что усложняет разработку эффективных лекарственных препаратов. Поэтому раскрытие молекулярных механизмов развития патологий центральной нервной системы при ишемии и других поражениях мозга, является актуальной проблемой. В рамках этой проблемы Ринатом Рашидовичем Шариповым предпринято исследование с целью выяснить роль митохондрий в нарушениях гомеостаза ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Na}^+$  при моделировании гибели нейронов при действии глутамата. В качестве объекта исследования диссертантом были выбраны первичные культуры нервных клеток из головного мозга крысы, что адекватно сформулированной цели исследования. При этом автору было необходимо, во-первых, выяснить отличия параметров ионного гомеостаза нейронов при первом и повторном воздействии токсических доз Glu и, во-вторых, оценить активность звеньев дыхательной цепи митохондрий и дегидрогеназ цикла трикарбоновых кислот. Эти исследования выполнены Ринатом Рашидовичем на высоком экспериментальном уровне с использованием современных методов измерения параметров в отдельно взятой живой клетке с помощью широкого набора флуоресцентных индикаторов, как низкомолекулярной природы, так и генетически кодируемых сенсоров.

Диссертанту удалось успешно решить все поставленные задачи. Существенным вкладом в понимание молекулярных процессов, происходящих в нейронах, подвергающихся действию повышенной концентрации глутамата в зоне, примыкающей к ишемическому ядру, явились раскрытые Р.Р. Шариповым детали процесса отсроченной кальциевой дисрегуляции (ОКД) с выявлением факторов, способных модулировать этот процесс.

Важным результатом работы Р.Р. Шарипова, имеющим ценное практическое значение, является формулировка требований к тестированию потенциальных нейропротекторных препаратов, а именно указано, что «при тестировании биологически активных веществ потенциально нейропротекторного действия следует учитывать не только их влияние на развитие ОКД, но также на восстановление функционального состояния митохондрий, баланса ионов, соотношения внутри- и внеклеточного пространства после прекращения эксайтотоксического действия Glu». Это

открывает новые пути воздействия на патологический процесс при ишемии мозга и ориентирует медицинских химиков на поиск «веществ, способствующих быстрому восстановлению  $[Na^+]_i$  и  $[ATP]_c$  после прекращения действия Glu».

Также следует положительно отметить важные методические рекомендации, сделанные автором по результатам собственных исследований, например, что «измерение  $[Na^+]_i$  можно использовать как косвенный метод оценки изменений  $[ATP]_c$  в индивидуальных нейронах» или наблюдение «что МТТ и/или формазан частично ингибируют дыхание, снижая  $\Delta\Psi_m$ » - важное замечание, поскольку МТТ-тест широко используется для оценки выживаемости клеток.

Автореферат содержит необходимое количество отлично выполненных рисунков, достаточно полно иллюстрирующих основные экспериментальные результаты. Единственно, можно отметить, что на рис. 2А вместо обещанных в тексте зависимостей «между продолжительностью латентного периода ОКД и временем восстановления исходных значений  $[Ca^{2+}]_i$  и  $\Delta\Psi_m$  в постглутаматный период» представлена зависимость только для  $[Ca^{2+}]_i$ . На рисунке 2А и в тексте автореферата на с. 10 коэффициент корреляции приведен только для кальция, а значение коэффициента корреляции для изменения митохондриального потенциала отсутствует.

Анализ автореферата диссертационного исследования Рината Рашидовича Шарипова позволяет заключить, что оно является самостоятельной, законченной научно-исследовательской работой. Материалы диссертационного исследования достаточно полно представлены в научных изданиях. По актуальности, научной новизне и практической значимости работа соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013г. №842), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология.

Главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биоорганической химии имени академиков М.М.Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ИБХ РАН; Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10),

д.х.н., профессор

В.В. Безуглов  
8(926)4646-347  
vvbez@ibch.ru

Подпись В.В. Безуглова заверяю.  
Ученый секретарь ИБХ РАН,  
Доктор физ-мат. наук

В.А. Олейников

04.12.2018

