

Отзыв

на автореферат диссертации Родькина Станислава Владимировича «Роль монооксида азота и белков клеточной смерти в нервной ткани при повреждении нерва и фотоокислительном воздействии у животных», представленной в диссертационный совет 24.2.318.08 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – Биохимия

Фотодинамическая терапия (ФДТ) нашла широкое применение в качестве терапевтического метода, в котором используется фотоповреждение, вызванное фотосенсибилизаторами и кислородом после воздействия света с определенной длиной волны. Благодаря низкой токсичности, высокой селективности и малоинвазивности ФДТ нашла широкое применение для лечения различных злокачественных опухолей, предраковых состояний и инфекционных заболеваний. Однако наряду с воздействием ФДТ на опухолевую ткань одним из негативных эффектов ФДТ является её деструктивное воздействие и на здоровые клетки. Известно, что в процессе выживания и гибели нейронов и глии при ФДТ важную, хотя и не однозначную роль, играет универсальный мессенджер оксид азота (NO). В одних случаях он защищает клетки от фотоповреждения, а в других стимулирует апоптоз. Механизмы генерации NO хорошо изучены при нормальных состояниях, а при патологических, в том числе при окислительном стрессе, который сопровождает фотодинамическое воздействие, остаются спорными и неясными.

Другая проблема, с которой сталкивается современная медицина – это травмы периферических нервов, нередко сопровождаемые полным разрывом нерва – аксотомией и часто приводящие к тяжелой инвалидизации или смерти. Аксотомия инициирует целый ряд биохимических процессов, приводящих к гибели нейронов. Известно, что в процессах выживания и гибели нейронов участвует как NO, так и белки клеточной смерти p53, E2F1 и APP. Причем, NO может выступать в роли модулятора уровня вышеобозначенных белков, в первую очередь p53. Однако, исследований, посвященных NO-зависимому регулированию проапоптотических белков в нервной системе при нейротравме, практически нет. Также недостаточно исследована субклеточная локализация и экспрессия p53, APP, E2F1 в нейронах и глиальных клетках при повреждении нерва.

Учитывая вышесказанное, тема диссертационной работы Родькина С.В. является актуальной и представляет значительный теоретический и практический интерес.

Целью диссертационной работы С.В. Родькина является исследование сигнальных путей выживания и гибели нейронов и глиальных клеток при аксотомии и фотоокислительном стрессе. Работа выполнена на механорецепторных нейронах речного

рака, и дорзальных ганглиях крысы с использованием современных методов молекулярной биологии.

С.В. Родькиным впервые показано, что в фотоиндуцированной генерации NO в нейронах и глиальных клетках участвуют Ca^{2+} -, sGC- и NF- κ B-сигнальные пути. Повышение внеклеточной концентрации Ca^{2+} , использование Ca^{2+} -ионофора, блокирование Ca^{2+} -АТФазы эндоплазматического ретикулула, активация NF- κ B увеличивали фотоиндуцированную генерацию NO в нейронах и глиальных клетках речного рака. Блокирование кальциевых каналов плазматической мембраны, а также ингибирование NF- κ B, ингибирование индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и растворимой гуанилатциклазы оказывали обратный эффект.

Также в работе показано, что в условиях аксонального стресса в нейронах и глии NO является мощным модулятором экспрессии p53. Кроме того, отмечена ключевая роль ядрышка в регуляции уровня p53 при аксотомии. При этом продемонстрирована различная динамика экспрессии p53 в механорецепторных нейронах речного рака, где p53 увеличивался в ядре и в цитоплазме и в дорзальных ганглиях крысы, где происходило перераспределение p53 из ядра в цитоплазму.

Диссертант исследовал локализацию и экспрессию белков E2F1 и APP и показал, что проапоптотическая активность последнего реализуется через продукт протеолиза его C-конца – AICD, имеющего ядерную локализацию.

Таким образом, полученные результаты исследований Родькина С.В. имеют как теоретическую значимость, заключающуюся в понимании фундаментальных аспектов выживания нейронов и глиальных клеток при фотоокислительном стрессе и аксотомии, так и практическую – возможность использования полученных данных для разработки новых средств защиты нервных клеток при ФДТ и травмах периферических нервов.

Автореферат написан грамотным научным языком, материал изложен последовательно и структурированно. Исходя из данных, представленных в автореферате, результаты работ Родькина С.В. в достаточном объеме опубликованы в научных изданиях, в том числе рекомендованных ВАК РФ. Полученные результаты апробированы на ряде конференций и семинаров, а также внедрены в научно-исследовательскую деятельность неврологического центра ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» и используются в педагогической и научно-исследовательской работе факультета «Ветеринарная медицина» ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет».

В качестве замечания хотелось бы обсудить дополнительные пути регуляции белка APP. В последнее время активно рассматривается эпигенетическая регуляция выживания и гибели клеток при нейротравме, в частности, с участием гистондеацетилаз. В связи с этим возникает вопрос: каким автор видит механизм влияния гистондеацетилаз на экспрессию и локализацию белка APP? Отмеченные выше замечания носят рекомендательный характер и не снижают научно-практической значимости выполненного Родькиным С.В. диссертационного исследования.

Диссертация Родькина С.В. является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научно-методическом уровне. Считаем, что диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемых ВАК Министерства науки и высшего образования РФ к диссертациям, а Родькин Станислав Владимирович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – Биохимия.

Ведущий научный сотрудник лаборатории «Биология синапсов» НИТЦ нейротехнологий
ФГАОУ ВО Южного федерального университета,
кандидат биологических наук
30 мая 2022 г.

Лысенко

Лысенко Лариса Валерьевна

Адрес: 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194

Научный сотрудник лаборатории «Молекулярная нейробиология» Академии биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского ФГАОУ ВО Южного федерального университета
30 мая 2022 г.

Дзряян Валентина Александровна

Адрес: 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/1

