

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кириченко Евгении Юрьевны

"роль щелевых контактов и белков-коннексинов в нейро-глиальных и нейро-глио-васкулярных взаимодействиях в таламокортикальной системе мозга крыс", представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных

В соответствии с современным подходом к решению проблемы критического значения, как для развития, так и для нормального функционирования ЦНС млекопитающих играют значимую роль щелевые контакты между нервными и глиальными клетками и составляющие эти контакты белки-коннексины. Щелевые контакты являются белковыми структурами, обеспечивающими прямой перенос небольших молекул между смежными клетками. Они присутствуют в большинстве клеток животных. Щелевые контакты рассматривают в качестве важного элемента развития различных патологических процессов в ЦНС. Коннексины (Кс) же формируют межклеточные соединения, которые позволяют обмениваться между соседними клетками маленькими молекулами и ионами. Они играют важную роль в пролиферации, миграции и дифференцировке клеток, а также в клеточной адгезии и воспалении. Семейство белков-коннексинов включает 21 подтип, из которых по крайней мере 10 экспрессируются во всех слоях эпидермиса. В последние 10 лет многочисленные данные свидетельствуют, что под воздействием стресса, провоспалительных медиаторов, при изменении концентрации ионов, закрытые гемиканалы стимулируются, чтобы открыться, высвобождая при этом АТФ из клеток с последующим пуриnergическим сигнальным каскадом. Кроме того, в ряде исследований показано, что активность Кс43 контролируется через контрактильную систему путем активации Rac и RhoA GTP-фазы. По мнению ряда исследователей такие события могут впоследствии влиять на пуриnergические сигнальные пути, которые очень важны для пролиферации и дифференцировки клеток. Синхронизация активности нейронов коры в таламокортикальной системе неоднозначна: Первым механизмом является архитектура межнейронных связей. Кора мозга пронизана нервными волокнами, среди которых можно выделить таламокортикальные проекции и интракортикальные связи. Таламокортикальные волокна обеспечивают связь коры со специфическими и неспецифическими ядрами таламуса. Выделяют три вида интракортикальных волокон: короткие, длинные и комиссуральные. В результате такого обилия связей нейроны различных слоев коры могут при определенных условиях синхронизировать свою активность.



Вторым механизмом, обеспечивающим синхронизацию активности нейронов коры, является постоянная ритмическая активность нейронов таламуса. По таламокортикальным проекциям афферентная импульсация постоянно «бомбардирует» корковые нейроны. Роль афферентной таламической активности в генерации разрядов в нейронах коры была доказана следующими опытами с перерезкой мозга на разных уровнях. Роль щелевых контактов и белков-коннексинов в нейро-глиальных и нейро-глио-васкулярных взаимодействиях в таламокортикальной системе мозга исследованы не комплексно, что и делает актуальность данной работы.

Автором впервые проведено иммуногистохимическое исследование зон коркового (баррельная кора) и подкоркового (релейные и вентральные ядра таламуса) представительства вибрисс с использованием антител к синаптофизину, миелину, нейрофиламентам, глиальному фибриллярному кислому белку, парвальбумину, соматостатину, которое позволило обнаружить схожую уникальную морфо-структурную организацию исследуемых зон. Впервые получены данные о наличии элементарных ансамблей тормозных нейронов, объединенных глиальными и нейрональными щелевыми контактами, которые осуществляют таламокортикальную и кортикоталамическую передачу в мозге. Впервые продемонстрирована гетерогенность астроцитов по экспрессии белков щелевых контактов коннексина 30 и коннексина 43 в коре и таламусе, а также охарактеризовано их распределение в исследуемых зонах. Впервые продемонстрировано взаимное пространственное расположение химических синапсов и глиальных щелевых контактов, содержащих коннексин 43, и установлено их участие в регуляции нейрональной активности в составе трехчастного синапса. Впервые даны подробные ультраструктурные характеристики щелевых контактов, образующих панглиальные сети.

На основании полученных результатов автор сформулировал гипотезу, согласно которой щелевые контакты являются важным морфологическим субстратом для обеспечения локальной и дистантной синхронизации ритмической активности при таламокортикальном проведении, синаптическом проведении, для регуляции нейрональной активности на уровне трехчастного синапса и для обеспечения тканевого и клеточного гомеостаза в корковых и подкорковых клеточных ансамблях. Данные об ультраструктурных характеристиках щелевых контактов, а также составляющих их различных типах коннексинов и коннексонов в составе нейро-глио-сосудистых комплексов дополняют и расширяют имеющиеся знания об их структуре, функциях и о механизмах регуляции работы гематоэнцефалического барьера.

Особую значимость для науки имеют данные о распределении коннексинов и щелевых контактов, которые могут способствовать пониманию механизмов малигнизации и инвазии клеток астроцитарных опухолей ЦНС, а также разработке различных терапевтических стратегий по управлению коннексинами и щелевыми контактами в опухолях для повышения эффективности противоопухолевой терапии. Кроме того, полученные сведения о гетерогенности астроглии по экспрессии коннексинов вносят новый вклад в существующие представления о биологии глиальных опухолей ЦНС животных.

Данные о распределении коннексинов и щелевых контактов могут способствовать пониманию механизмов малигнизации и инвазии клеток астроцитарных опухолей ЦНС, а также разработке различных терапевтических стратегий по управлению коннексинами и щелевыми контактами в опухолях для повышения эффективности противоопухолевой терапии. Кроме того, полученные сведения о гетерогенности астроглии по экспрессии коннексинов вносят новый вклад в существующие представления о биологии глиальных опухолей ЦНС животных.

Полученные автором результаты и разработанные методы комплексного морфологического исследования могут быть использованы как студентами, аспирантами-физиологами и ветеринарными врачами, так и морфологами при исследовании структурной организации, цито-, вазо- и синаптоархитектоники головного мозга животных. Полученные результаты о распределении щелевых контактов и коннексинов имеют прикладное значение в рамках разработки новых терапевтических возможностей лечения для ряда дегенеративных заболеваний ЦНС животных, в том числе прионных болезней. Настоящее морфологическое исследование способствует разработке «дорожной карты» для исследования механизмов 7 блокировки коннексинов или уменьшения коммуникации посредством щелевых контактов в нанотрубочках при развитии ряда нейродегенеративных заболеваний в ветеринарии.

Результаты исследований широко апробированы. В целом, судя по автореферату, можно сделать вывод, что, представленный диссертация является законченным научным исследованием по актуальной проблеме. Логическая структура диссертации вполне оправдана. Во введении автор четко определяет цель, задачи, методологические основы и методы исследования, раскрывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость.

Все выше сказанное свидетельствует об актуальности, научной ценности и практической значимости рецензируемой работы, соответствии её требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней»


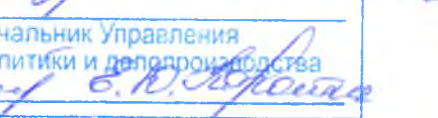
её требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, предъявляемым к докторским диссертациям, а автор Кириченко Евгения Юрьевна достойна присуждению ученой степени доктора биологических наук по специальности 06.02.01 - диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных.

Профессор кафедры,
"Ветеринарно-санитарная
экспертиза, заразные болезни и
морфология" ФГБОУ ВО
"Волгоградский государственный
аграрный университет", доктор
ветеринарных наук

 А.Н. Шинкаренко

Адрес: 400002, Россия, г. Волгоград, пр-т Университетский, 26
ФГБОУ ВО "Волгоградский государственный аграрный университет"
Тел.: +7 (8442) 41-16-19.
e-mail: ash28@yandex.ru



Подписи т.т. 

Заверяю: начальник Управления
кадровой политики и делопроизводства
