

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Дорофеевой Надежды Алексеевны «Роль ERK1/2 киназ в регуляции nigростриатных взаимодействий у крыс с повышенной судорожной готовностью», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – Физиология.

Относительно высокий процент больных, страдающих эпилепсией (около 1% мирового населения), обуславливают актуальность исследований механизмов, обеспечивающих баланс между возбуждающими и тормозными системами мозга – дофамин-, глутамат- и ГАМК-ергическими, в том числе, в базальных ганглиях. Одним из координирующих механизмов влияния дофамина и глутамата на активность ГАМК-ергических нейронов стриатума, по данным ряда авторов, является ERK1/2 сигнальный каскад. На различных моделях было показано, что ERK1/2 киназы и связанные с ними внутриклеточные механизмы играют важную роль в формировании различных форм эпилепсии у человека и животных. Однако до сегодняшнего дня оставалось неизученным участие ERK1/2 киназ в регуляции активности нейронов nigростриатной системы при эпилептиформных состояниях. Исходя из этого автор ставит целью исследования изучение роли ERK1/2 киназ в регуляции активности глутамат-, ГАМК- и дофаминергических нейронов nigростриатной системы при формировании аудиогенной эпилептиформной активности в эксперименте на крысах инбредной линии Крушинского-Молодкиной (КМ), имеющих генетическую предрасположенность к судорожным припадкам, и успешно решает её.

Цель настоящего исследования определила перечень соответствующих задач, корректно сформулированных автором. Выбранные методы адекватны поставленным задачам.

Работа обладает научной новизной, теоретической и практической значимостью. Автором впервые показано, что у крыс, склонных к аудиогенным эпилептиформным припадкам, по сравнению с крысами линии Вистар значительно увеличена активность ERK1/2 киназ в черной субстанции и стриатуме. Кроме того, у крыс КМ впервые выявлена высокая активность D1- и D2-зависимых путей регуляции ГАМК-ергических нейронов черной субстанции на фоне более интенсивного, чем у Вистар, уровня ERK1/2-зависимого фосфорилирования тирозингидроксилазы в nigростриатной системе. Впервые выявлено, что на стадии клонико-тонических судорог у крыс КМ снижается активность D1 и D2-зависимых путей регуляции ГАМК-ергических нейронов черной субстанции, а инактивация ERK1/2 киназ приводит к дозозависимой отмене эпилептиформного припадка или ослаблению его интенсивности у крыс с повышенной судорожной готовностью. Полученные данные свидетельствуют о важной роли ERK1/2 киназ в регуляции нейрональной активности nigростриатной системы, участвующей в формировании повышенной судорожной готовности и в

