

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента

**Мухамедьярова Марата Александровича на диссертационную работу
Гориной Яны Валерьевны «Молекулярно-клеточные механизмы
ассоциации инсулинорезистентности структур головного мозга с болезнью
Альцгеймера (экспериментальное исследование)», представленную на
соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности
3.3.3-патологическая физиология**

Актуальность диссертационной работы

Болезнь Альцгеймера является самым распространенным нейродегенеративным заболеванием и характеризуется развитием прогрессирующего нарушения когнитивных функций, в первую очередь – памяти. Изучение механизмов патогенеза болезни Альцгеймера является, безусловно, актуальным вопросом современной фундаментальной медицины. В настоящее время признано, что болезнь Альцгеймера имеет гетерогенную природу, и не является исключительно результатом аберрантного процессинга белка-предшественника бета амилоида, неправильно свернутых и агрегированных олигомерных амилоидных бета-пептидов и гиперфосфорилированного тау-белка. Новые данные демонстрируют и участие других патогенетических механизмов, в частности, важную роль резистентности мозга к инсулину как медиатора когнитивных нарушений и нейродегенерации, в частности, болезни Альцгеймера. Действительно, инсулин регулирует выживаемость нейронов, энергетический обмен и нейропластичность, что является критически важным для реализации процессов обучения и памяти. Поэтому эндогенные специфические для головного мозга нарушения передачи сигналов инсулина могут объяснять большинство патологических событий, происходящих при развитии болезни Альцгеймера. Несмотря на внушительное количество полученных экспериментальных данных, подтверждающих вклад метаболического фактора в патогенез болезни Альцгеймера, не до конца выяснены потенциальные внутриклеточные причины церебральной инсулинорезистентности, механистическое понимание ее развития и когнитивные последствия. В этой связи не вызывает сомнения актуальность диссертационной работы Я.В. Гориной, посвященной исследованию клеточного и молекулярного механизмов развития локальной инсулинорезистентности в ткани головного мозга при развитии болезни Альцгеймера, ее влияния на реализацию синаптических и когнитивных функций, ангиогенез и структурно-функциональную целостность ГЭБ.

Новизна исследования, полученных результатов и выводов диссертации. В диссертационной работе Я.В. Гориной впервые представлены новые данные фундаментального характера о роли молекул-компонентов инсулин-сигнального пути в развитии локальной инсулинорезистентности в ткани головного мозга при болезни Альцгеймера, обнаружена взаимосвязь дисрегуляции нейропластичности с нарушением инсулин-регулируемой

сигнальной трансдукции на фоне токсического действия бета-амилоида в миндалевидном теле головного мозга и сопряженной с этим когнитивной дисфункции. Автором впервые продемонстрирована аберрантная функциональная активность клеток эндотелия церебральных микрососудов при болезни Альцгеймера, что находится в тесной корреляции с развитием патологической проницаемости ГЭБ. Впервые на модели ГЭБ *in vitro* в условиях токсического действия бета-амилоида установлено негативное влияние активности RAGE на структурно-функциональную целостность ГЭБ, а также определена возможность модуляции его экспрессии в клетках церебрального эндотелия с целью коррекции нарушений целостности ГЭБ.

Содержание и оформление диссертации. Диссертационная работа выполнена в классическом варианте и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и списка литературы. Работа изложена на 417 страницах, иллюстрирована 69 рисунками, содержит 5 таблиц. Выводы диссертации содержательны и определены, исходя из поставленных задач. Указатель литературы включает 878 источников (24 отечественных и 854 иностранных).

Во введении представлена актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна, а также теоретическая и практическая значимость работы.

В данной главе Обзор литературы приведен подробный анализ результатов исследований российских и зарубежных ученых. Глава состоит из 12 подразделов, в которых представлены данные об участии инсулина в реализации когнитивных функций как в норме, так и при болезни Альцгеймера, рассмотрена в сравнительном аспекте специфика развития болезни Альцгеймера на примере современных моделей на животных, дано представление о церебральной инсулинорезистентности как одном из ключевых патогенетических факторов развития нейродегенеративных заболеваний, детально проанализированы известные на данный момент молекулы-маркеры и молекулы-мишени локальной инсулинорезистентности в ткани головного мозга и их возможное участие в патогенезе болезни Альцгеймера. На основании литературных данных составлены оригинальные иллюстративные рисунки.

Вторая глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования. Стоит отметить, что методы исследования вполне современны и адекватны поставленным задачам. Автором приводится поэтапный дизайн исследования с последовательным включением схема эксперимента, подробно представлены методы моделирования болезни Альцгеймера как в условиях *in vivo*, так и *in vitro*, детально описаны методы поведенческого тестирования, статистическая обработка данных.

В третьей главе диссертации отражены результаты собственных исследований. Автором установлено, что развитие нейродегенерации

сопровождается патологическими изменениями активности молекул-компонентов инсулин-сигнального пути в гиппокампе и миндалевидном теле, что сопряжено с нарушением когнитивных функций и психо-эмоционального состояния. На примере инъекционной модели заболевания показано, что нейрональная аккумуляция γ H2AX индуцирует развитие синаптической дисфункции как одной из возможных причин стремительного снижения когнитивных способностей. При хроническом отложении бета-амилоида в ткани головного мозга происходит заметное подавление ангиогенеза, развитие амилоидной ангиопатии, что в конечном итоге вызывает повышение проницаемости ГЭБ. В тоже время блокирование активности RAGE в клетках церебрального эндотелия может нивелировать токсические эффекты бета-амилоида на структурно-функциональную целостность ГЭБ в условиях нейродегенерации.

В четвертой главе диссертационной работы автор представляет тщательный анализ каждого полученного результат, подробным обсуждением с привлечением достаточно обширного количества литературных сведений.

Выводы сформулированы однозначно и логично, следуют из полученных экспериментальных данных, научно обоснованы и достоверны, соответствуют поставленным задачам и отражают основные положения диссертации.

Список литературы весьма внушительный, содержит обширное количество источников за последние 5 лет и определяет детальное изучение поставленной автором научной проблемы.

Все выше сказанное позволяет высоко оценить диссертационную работу Я.В. Гориной.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации. Достоверность полученных результатов, представленных в диссертационном исследовании Я.В. Гориной, не вызывает сомнений. В ходе проведения экспериментов были использованы современные высокоинформативные методы исследования. Выбор методов продиктован поставленной целью и вытекающим из нее задачам. Анализ результатов осуществлялся с использованием соответствующих методов математической статистики. Положения, выносимые на защиту, и выводы полностью обоснованы, соответствуют полученным результатам, и свидетельствуют о достижении поставленной цели и сформулированных задач.

Достоверность полученных результатов подтверждена опубликованными 35 печатными работами, в том числе, 23 статьями в изданиях рекомендованных ВАК, 11 статьями в изданиях, индексируемых в системе цитирования Web of Science и/или Scopus (Q1-Q2) и 1 монографией.

Значимость результатов, полученных автором, для науки и практики. В диссертационной работе Я.В. Гориной получены новые знания о клеточном и молекулярном механизме развития инсулинорезистентности в нейронах и эндотелии при болезни Альцгеймера, установлено влияние нарушения инсулин-сигнальной трансдукции в реализации сложных когнитивных способностей. Следует подчеркнуть, что выявленные новые

данные о механизмах нарушения структуры ГЭБ и его функций могут быть рассмотрены в качестве фундаментальной составляющей для разработки эффективных подходов направленной коррекции нарушений церебральной микроциркуляции и целостности ГЭБ.

В ходе ознакомления с диссертационной работы Я.В. Гориной, возник ряд вопросов и замечаний:

1. В вашей работе представлено достаточно много доказательств, подтверждающих важную роль инсулинорезистентности как одного из патогенетических механизмов альцгеймеровской нейропатологии у мышей. Вместе с тем, все ваши экспериментальные результаты получены в бета-амилоидных (острой и хронической) моделях болезни Альцгеймера. В связи с этим возникает вопрос – выявленные Вами механизмы инсулинорезистентности работают только сочетанно с бета-амилоидной нейротоксичностью, или же инсулинорезистентность мозга – это независимый от бета-амиоида патогенетический механизм?
2. Вами были изучены клеточные и молекулярные механизмы инсулинорезистентности нейронов в острой (инъекционной) и хронической (генетической) моделях болезни Альцгеймера. В ряде случаев были получены сходные данные в обоих моделях. Могли бы Вы обобщить, какие были выявлены различия в механизмах инсулинорезистентности мозга между использованными Вами моделями болезни Альцгеймера, и чем они объясняются?
3. Какие из полученных Вами результатов представляются Вам наиболее значимыми, с учетом увеличивающегося в последние годы числа работ, связанных с изучением инсулинорезистентности при нейродегенерации?
4. В ходе ознакомления с диссертационной работой было выявлено несколько опечаток, орфографических ошибок, неудачных терминов (например, «инсулин-сигнализация»).

Указанные вопросы и замечания ничуть не умаляют высокую оценку диссертационной работы Я.В. Гориной, а лишь могут подсказать направления для дальнейшего развития исследований в данной области.

Заключение. Диссертационная работа Яны Валерьевны Гориной Молекулярно-клеточные механизмы ассоциации инсулинорезистентности структур головного мозга с болезнью Альцгеймера (экспериментальное исследование, представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.3 – патологическая физиология, представляет собой законченную научно-квалифицированную работу, в которой содержится решение актуальной научной проблемы, имеющей важное значение для развития патологической физиологии, биологии и медицины – изучение клеточно-молекулярных механизмов формирования резистентности нервных клеток головного мозга к инсулину и ее участия в развитии аберрантной синаптической пластичности, амилоидной ангиопатии и

нарушении сложных форм поведения при болезни Альцгеймера. По актуальности научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов, а также полноте изложения материалов работы в печатных изданиях диссертационная работа Яны Валерьевны Гориной полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в актуальной редакции), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.3 – патологическая физиология.

Официальный оппонент:

**Заведующий кафедрой нормальной физиологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Казанский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент**

Мухамедьяров Марат Александрович

доцент, д.м.н. Мухамедьяров Марат Александрович

Адрес: 420012, Российская Федерация, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, кафедра нормальной физиологии

Телефон: 89063286301;

Электронная почта составителя отзыва: marat.muhamedyarov@kazangmu.ru

Сайт организации: <https://www.kazangmu.ru>