

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Баширзаде Алима Асиф оглы «Исследование нейрофизиологических механизмов развития и коррекции когнитивных дефицитов на нейротоксической модели болезни Альцгеймера у мышей», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность темы

Высокая распространенность, социальная значимость и экономическое бремя болезни Альцгеймера (БА) обуславливает несомненную актуальность темы диссертационной работы. Болезнь Альцгеймера остается ведущей причиной развития деменции, причем за последние 30 лет наблюдается непрерывный рост заболеваемости. Основным предметом исследования являются когнитивные нарушения у мышей, вызванные нейротоксическим действием олигомеров амилоида бета 25-35 (A β O25-35). Вопросы, связанные с изучением механизмов возникновения когнитивных дефицитов и их коррекцией с помощью различных терапевтических воздействий, остаются сложными для исследования, поскольку любая анимальная модель высшей нервной деятельности имеет ограничения в интерпретации полученных результатов, несмотря на успешное применение многих фармакологических соединений. Ни один из существующих лекарственных препаратов, используемых в лечении БА не способен остановить прогрессирование заболевания, что диктует необходимость проведения исследований по изучению патогенеза заболевания. Сформирована гипотеза амилоидного каскада, согласно которой, ключевую роль в развитии патологических нейродегенеративных процессов считают чрезмерное накопление и агрегация белка амилоида бета. Известно, что при БА происходит нарушение слияния аутофагосом и лизосом в клеточном пути деградации aberrantных белков. Все это сопровождается нейровоспалительным ответом с участием микроглии и вовлечением механизмов иммунной системы. В связи с этим, все вышеперечисленные факторы позволяют однозначно утверждать о необходимости и актуальности проведенных в диссертации исследований.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Автор достаточно корректно использует известные научные методы, обоснования научных результатов, выводов и рекомендаций. Автором изучены и критически анализируются известные достижения и теоретические положения других авторов по вопросам моделирования БА на животных и методам коррекции когнитивных функций, нарушенных на исследуемой модели.

Для анализа когнитивных функций в условиях нейротоксичности амилоида автором создается инъекционная модель центрального билатерального введения АβO25-35 в боковые желудочки или в гиппокамп. Вызванные когнитивные дефициты согласуются с поведенческими данными, полученными еще в 90-ые годы на аналогичных моделях, что позволило сначала верифицировать модель, а затем охарактеризовать ее с точки зрения влияния на аутофагию и нейровоспаление. Обоснованность результатов, выдвинутых соискателем, основывается на согласованности данных эксперимента и научных выводах. Так, опытным путем установлено, что введение АβO25-35 как в боковые желудочки, так и в гиппокамп мышам нарушало долговременную ассоциативную память, увеличивало накопление амилоида, активировало микроглию. От места инъекции АβO25-35 зависел характер воспалительный ответа, различающийся по экспрессии маркеров *Lcn2* и *Aif1*. Совместная активация аутофагии рапамицином и трегалозой вызывало кумулятивный эффект на экспрессию маркера аутофагии LC3-II, а цефтриаксон восстанавливал различные типы когнитивных нарушений, снижал накопление амилоида и показатели нейровоспаления. Автор находит патологические связи между белком маркером межклеточной адгезии CD54 и белками, связанными с аутофагией через защитный белок от окислительного стресса NRF2.

Достоверность экспериментальных данных обеспечивается использованием современных средств и методик проведения исследований. В работе диссертант компетентно использует статистический аппарат анализа данных. Грамотно составлен дизайн экспериментов, включая набор контрольных групп, экспериментальных серий, количество животных в группах и т.д. Основные результаты диссертации опубликованы в профильных международных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus. Доклады представлены и обсуждены на международных, всероссийских и региональных научно-практических конференциях.

Исходя из этого, можно заключить, что диссертация соискателя является научно обоснованной и достоверной.

Оценка новизны

В диссертации представлены новые данные о развитии нейровоспаления и аутофагии на нейротоксической модели болезни Альцгеймера. Различный профиль экспрессии генов маркеров нейровоспаления *Lcn2* и *Aif1* позволил выделить различия между интрацеребровентрикулярным и интрагиппокампальным введением олигомеров амилоида. Аутофагия в свою очередь приобрела регион-специфический характер в условиях нейротоксичности амилоида. В миндалевидном теле уровень экспрессии мРНК *Park2*, маркера митофагии, в группе с введением олигомеров амилоида в боковые желудочки мозга наблюдался на более высоком уровне, чем в группе с введением растворителя в боковые желудочки. Впервые показан положительный кумулятивный эффект индукторов mTOR-зависимой (рапамицин) и mTOR-независимой (трегалоза) аутофагии на анксиогенный эффект введения A β O25-35. Рапамицин и трегалоза при раздельном использовании способны на снижение накопления A β , инактивацию микроглии, коррекцию когнитивных нарушений на нейротоксической модели БА у мышей. Изучение эффекта цефтриаксона на восстановление когнитивных функций и показателей нейровоспаления при введении A β O25-35 у мышей выявило новые аспекты его воздействия. Было обнаружено, что цефтриаксон способствует восстановлению пространственной памяти и снижению показателей клеточной адгезии CD54 в гиппокампе и фронтальной коре мышей. Эти результаты указывают на потенциальную эффективность молекул, имеющих в своем составе бета-лактамное кольцо в лечении когнитивных нарушений при нейродегенеративных заболеваниях.

Считаю, что все основные выводы, изложенные в данной работе, являются новыми и демонстрируют успешное достижение поставленных целей и задач, сформулированных в рамках данного исследования.

Теоретическая и практическая значимость выводов и рекомендаций

Данная работа имеет важное теоретическое значение для фундаментальной науки в области исследования когнитивных нарушений при нейродегенерации альцгеймеровского типа. Она позволяет идентифицировать новые механизмы нейротоксического действия амилоида бета, а также установить, какие эффекты

возникают в различных регионах головного мозга в зависимости от способа доставки. Более того, полученные результаты позволяют оценить вклад аутофагии и нейровоспаления в развитие когнитивного дефицита на нейротоксическом модели БА.

Кроме того, результаты исследования имеют практическое значение для разработки новых подходов к лечению и профилактике нейродегенеративных заболеваний. На основе результатов исследования можно предложить новые перспективные направления для дальнейших исследований в области нейробиологии и нейрофармакологии. Теоретические положения исследования могут быть использованы в курсах лекций и учебных пособиях для студентов биологических и медицинских специальностей.

Общая оценка диссертации

Диссертация построена традиционно, включает введение, главы «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов», заключение, выводы и список использованной литературы. Материал диссертации изложен на 109 страницах машинописного текста, иллюстрирован 22 рисунками и 6 таблицами. Список цитируемой литературы включает 228 источников, в том числе 11 отечественных и 217 зарубежных источников.

Во введении диссертационной работы описывается общая характеристика исследуемой проблематики, обосновывается ее актуальность и значимость, формулируется цель и задачи исследования, а также указывается на научную новизну полученных результатов и выносимые на защиту положения. Приводится краткое описание методологии исследования, информация об апробации работы и личный вклад автора.

Литературный обзор соответствует теме диссертации. Подглавы обзора выверены и последовательно описывают механизмы патогенеза БА, исследуемые в работе, а также современные терапевтические подходы в лечении БА. Представленный литературный обзор свидетельствует о хорошем знании автором современных данных по исследуемой проблеме.

Следующая глава содержит подробное описание методов исследования, которые являются адекватными для решения поставленных задач. Каждый эксперимент, описанный в данной главе, сопровождается схемами с дизайном эксперимента, что делает материал более доступным и понятным.

Результаты проведенных экспериментов изложены грамотно и последовательно. Представленные рисунки и таблицы полностью наглядно отражают полученные результаты. Глава «Обсуждение результатов» содержит интерпретацию данных. Диссертантом квалифицировано и полноценно проведен анализ выявленной информации. При прочтении этого раздела, чувствуется сформированное авторское мнение на исследованную проблему. Автореферат соответствует тексту диссертации, публикации автора полно отражают основное содержание работы. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

В ходе прочтения диссертационной работы возникли некоторые замечания и вопросы для научной дискуссии:

1) На с. 69 текста диссертации не корректно дана информация о влиянии цефтриаксона на накопление амилоида в СА1 области гиппокампа, хотя такая информация содержится в таблице 4 с указанием эффекта влияния и уровня достоверности.

2) В заключении и выводах диссертации отсутствует информация о различном влиянии места инъекции олигомеров амилоида на аутофагию, учитывая, что такие результаты были получены при анализе экспрессии мРНК *Park2*. Полагаю, что такой результат стоило обсудить в соответствующем разделе, объяснить вероятную регион-специфичность экспрессионного ответа, сформулировать и вынести вывод по данному вопросу.

3) Как автор может объяснить взаимосвязь между активацией аутофагии, выявленной в работе по экспрессии *Park2* и местом инъекции олигомеров амилоида?

4) Какие известны механизмы реализации эффектов трегалозы в организме с учетом того, что в кишечнике присутствует фермент трегалаза, разрушающий этот дисахарид?

5) Автор в своей работе при изучении взаимодействий белков, связанных с аутофагией и нейровоспалением находит сиртуин 6 (Sirt6) как новую терапевтическую мишень. Что известно про данный белок и какова его роль в патогенезе БА?

Вышеизложенные замечания и вопросы не являются принципиальными, не влияют на теоретические и практические результаты диссертации и не снижают общего положительного впечатления и значимости проведенного исследования.

Заключение

Диссертация Баширзаде Алима Асиф оглы «Исследование нейрофизиологических механизмов развития и коррекции когнитивных дефицитов на

нейротоксической модели болезни Альцгеймера у мышей», представляет собой законченную научно-исследовательскую работу на актуальную тему, в которой новые научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для науки и практики и направлены на решение научной задачи по исследованию патофизиологических механизмов развития когнитивных нарушений при нейродегенерации альцгеймеровского типа и способах её фармакологической коррекции. Работа отвечает критериям пп. 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с последующими редакциями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент

заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра, заведующая лабораторией молекулярной генетики и биохимии
доктор медицинских наук, профессор
Иванова Светлана Александровна

634014; г. Томск, ул. Алеутская, 4,
Телефон 8 (3822) 72-43-79
ivanovaniipz@gmail.com

Подпись С.А. Ивановой заверяю

Ученый секретарь Томского НИМЦ
кандидат биологических наук
И. Ю. Хитринская

