

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Гориной Яны Валерьевны  
на тему: «МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АССОЦИИИ  
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА  
С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)»,  
представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по  
специальности 3.3.3 — патологическая физиология

В ближайшие десятилетия прогнозируется существенный рост пациентов с болезнью Альцгеймера (БА). Среди ассоциированных патологий с БА важно рассматривать локальную инсулинорезистентность, способную вносить свой вклад в патогенез заболевания. Данное обстоятельство определяет необходимость дальнейших исследований фундаментальных механизмов нейродегенеративных процессов, обусловленных участием компонентов инсулин-сигнального пути в патогенезе БА. Изучение молекулярных и клеточных мишеней в реализации сигнальных путей нейродегенеративных изменений, ассоциированных с другими патологическими состояниями, расширяет возможности диагностики и разработки более эффективных терапевтических алгоритмов. В частности, целесообразно фокусировать проводимые исследования рисков развития БА на внутриклеточный и экстрацеллюлярный процессинг бета-амилоида 1-42 и гиперфосфорилирование тау-белка, принимающих участие в механизмах патогенеза нейродегенеративных изменений. Таким образом, диссертационное исследование Гориной Я.В., посвященное изучению молекулярно-клеточных механизмов взаимосвязи инсулинорезистентности структур головного мозга и БА, представляет несомненный интерес. Актуальность исследования повышают известные закономерности по увеличению возможности развития БА при нарушениях метаболизма глюкозы в головном мозге.

Автор доказывает патогенетическое значение бета-амилоида 1-42 в образовании инсулинорезистентности структур головного мозга на основании проведенного анализа экспрессии гена *insulin I*, компонентов инсулинового рецептора (IR), субстрата инсулинового рецептора 1 (IRS1), протеинкиназы C, гликогенсинтазы киназы-3-бета (GSK-3beta), митоген-активированной протеинкиназы (MAPK) и инсулин-регулируемой аминокислотидазы (IRAP). Накопление бета-амилоида 1-42 в течение продолжительного времени приводило к изменению экспрессии компонентов субстрата IRS1, а также протеинкиназы C, GSK-3beta, MAPK и IRAP, что могло отражаться на создании определённого фона тревожности, затруднении запоминания и реализации когнитивных функций при БА.

Кроме того, автор выявил дифференцированную чувствительность к инсулину нейронов, локализующихся в некоторых зонах гиппокампа и миндалевидного тела. Эффекты бета-амилоида 1-42 приводили к модификации влияния инсулина на синаптическую передачу и связанные с этим нарушения физиологической деятельности нейронов, что могло обуславливать формирование когнитивного дефицита и изменение эмоциональной памяти.

Автор получил неизвестные ранее данные о механизмах влияния хронических эффектов бета-амилоида 1-42 на развитие церебральной ангиопатии со снижением ангиогенеза и созданию повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера. В

частности, патология микроциркуляторного русла и снижение уровня CD31 коррелировали с возрастанием интраэндотелиального содержания Fe65, бета-амилоида 1-42 (в гиппокампе) и увеличением представленности рецептора конечных продуктов гликирования белков RAGE. Автор делает важное заключение, что подавление экспрессии RAGE может быть использовано в целях коррекции нарушенной проницаемости гематоэнцефалического барьера при нейродегенеративных изменениях, связанных с формированием церебральной инсулинорезистентности и индуцированием RAGE-опосредованного воспаления.

На основании полученных данных Горина Я.В. предлагает концепцию патогенеза нейродегенерации альцгеймеровского типа, связанную с организацией в определённых структурах головного мозга локальной резистентности к инсулину. Снижение нейропластичности, утрата в той или иной степени когнитивных функций, развитие патологии микроциркуляторного русла в связи с инсулин-опосредованной модуляцией сигнальной трансдукции на уровне нервных и сосудистых структурных компонентов при БА проявляется изменением уровней экспрессии рецепторов инсулина вместе с сигнальными молекулами MAPK, IRAP, IRS1, PKC, GSK-3beta, Fe65, RAGE, а также молекул, сопряженных с регуляцией проницаемости ГЭБ и неоангиогенезом, что может сопровождаться нарушением сложных форм поведения. Не вызывает сомнения, что данные, полученные автором диссертационной работы, способствуют определению эффективных путей в исследовании нейропластического потенциала определённых структур головного мозга, и позволяют делать перспективные заключения для повышения эффективности комплексного лечения нейродегенеративных заболеваний, сопряженных с инсулинорезистентностью. Важным достижением выполненного исследования, несмотря на экспериментальный характер, является трансляционный аспект, раскрывающий возможность внедрения полученных фундаментальных данных в практическое русло здравоохранения. В частности, новые методы ранней диагностики БА могут быть связаны с определением экспрессии рецепторов инсулина и связанных с ним сигнальных молекул, а также маркеров патогенетических звеньев формирования эффектов бета-амилоида 1-42. Кроме того, представляют интерес разработки новых подходов для реабилитации эмоционального статуса на основании особенностей звеньев патогенеза БА в миндалевидном теле головного мозга, управляемой модуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера и возможностям коррекции микроциркуляторных нарушений.

С точки зрения научно-практической значимости следует подчеркнуть, что показанные автором фундаментальные механизмы поддержания локального тканевого микроокружения и местного гомеостаза головного мозга открывают новое понимание в нейрофизиологии миндалевидного тела, гиппокампа, развитии когнитивного дефицита и морфофункциональной целостности ГЭБ, особенностей ангиогенеза, нарушении эмоциональных реакций при ассоциации инсулинорезистентности структур головного мозга и нейродегенеративных изменений, сопровождающих прогрессирование болезни Альцгеймера.

Автором предложены новые механизмы патогенеза БА, в том числе обусловленные изменением генеза, трафика и биологических эффектов инсулина в клетках нервных и

эпителиальных тканей. Автор выделил значение церебральной инсулинорезистентности в формировании нейродегенеративных явлений при БА.

Объективность представленных данных обусловлена использованием современных аналитических подходов, включая высокое качество включенным в эксперимент лабораторных животных и валидированные модели патологических процессов в соответствии с «принципом 3R». Комплекс высокоинформативных молекулярно-биологических и морфологических методов исследования (иммуногистохимическое окрашивание, в том числе с принципами наилучшей сохранности антигенных структур поиска, ИФА, электрофизиологическое исследование, ПЦР, надлежащие протоколы получения первичных клеточных культур и культивирования клеток, спектрофлуориметрия и др.) позволил автору создать прочный фундамент для постулирования объективных выводов проведенных экспериментов. Для статистической обработки полученных результатов использованы адекватные подходы и алгоритмы. Научные положения и выводы достаточно аргументированы результатами исследования.

Полученные Гориной Яной Валерьевной результаты позволили обосновать 6 выводов, подчеркивающих теоретическую и практическую значимость выполненного исследования.

Автореферат имеет классическую схему с раскрытием материалов и результатов исследования. Научные данные для удобства восприятия адекватно представлены в рисунках, микрофотографиях и схемах. Основные положения отражены в 35 работах, из которых 23 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, и 11 научных публикаций в изданиях, индексируемых в системах цитирования Web of Science и/или Scopus (Q1-Q2), а также 1 монография. Результаты диссертационной работы Гориной Я.В. были доложены на большом количестве профильных конференций и симпозиумов.

Возникшие вопросы к автореферату затрагивают некоторые моменты стиля изложения полученных результатов, которые не имеют существенного значения. Принципиальных замечаний к автореферату Гориной Я.В. не имеется.

Таким образом, на основании данных, приведенных в автореферате Гориной Я.В., можно сделать заключение о выполнении диссертационного исследования по актуальному направлению в патофизиологии нервной системы, обладающего оригинальностью и информативностью полученных данных с весомой научной новизной выбранной темы, важной практической значимостью и степенью востребованности в патофизиологии, нейробиологии, экспериментальной и клинической медицине. Достоверность научных результатов обоснована как необходимым для обоснования выводов объемом биоматериала для анализа, так и методическим дизайном исследования.

Судя по автореферату диссертационного исследования Гориной Яны Валерьевны на тему: «Молекулярно-клеточные механизмы ассоциации инсулинорезистентности структур головного мозга с болезнью Альцгеймера (экспериментальное исследование)», который демонстрирует четкую структурированность для наглядного изложения полученных результатов, преимуществ и выводов, диссертация содержит решение научной проблемы, имеющей важное теоретическое и народно-хозяйственное значение для социально-значимых заболеваний, характеризующихся Нейродегенеративными изменениями, и

отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в актуальной редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.3 — патологическая физиология.

Атякшин Дмитрий Андреевич,  
доктор медицинских наук, директор научно-образовательного ресурсного центра «Инновационные технологии иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа» ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов"  
адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Макля, 10, к.2  
телефон: +79036501583  
адрес электронной почты:  
atyakshin-da@rudn.ru

*Подпись Атякшина Д.А. заверяю*

Первый проректор – проректор по научной работе  
ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”  
Костин А.А.

«\_\_»\_\_\_\_\_2023 г.

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Макля, д. 6

Телефон + 7 499 936 8787

e-mail: [information@rudn.ru](mailto:information@rudn.ru)

<https://www.rudn.ru/>