

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Гориной Яны Валерьевны «Молекулярно-клеточные механизмы ассоциации инсулинорезистентности структур головного мозга с болезнью Альцгеймера (экспериментальное исследование)», представленной к защите на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (биологические науки).

Актуальность. Старение населения, связанное с достижениями медицины, сопровождается и проблемами заболеваний, которые ассоциированы с возрастом. Одним из таких заболеваний является и болезнь Альцгеймера. Традиционные представления о механизмах развития болезни Альцгеймера нередко ограничиваются описанием метаболических процессов, как причины накопления патологических белков внутри нейронов. Между тем, исследование патогенеза любого заболевания, в том числе и болезни Альцгеймера, позволяет выявить звенья, не только прямо или косвенно связанные с развитием заболевания, но также позволяющие рассматривать их, как одно из направлений воздействия. Было установлено, что БА имеет несколько общих молекулярных и клеточных механизмов с сахарным диабетом 1-го, 2-го типа и инсулинорезистентностью, а именно, нарушение передачи сигналов инсулина в головном мозге, однако до сих пор остается ряд нерешенных вопросов, касающихся участия компонентов инсулин-сигнального пути в патогенезе заболевания. В связи с этим тема представленной работы Яны Валерьевны Гориной, несомненно, является весьма актуальной.

Научная новизна. Автором разработана концепция патогенеза нейродегенерации альцгеймеровского типа, ассоциированной с развитием локальной инсулинорезистентности в ткани головного мозга. Показано, что острое токсическое действие A β 1-42 или его хроническая аккумуляция вызывают развитие нарушений инсулин-опосредованной сигнальной трансдукции в клетках гиппокампа и миндалевидного тела, что проявляется в формировании нарушений экспрессии рецепторов инсулина и активируемых ими сигнальных молекул. Нарушение механизмов действия инсулина на синаптическую пластичность в гиппокампе и миндалевидном теле при аккумуляции бета-амилоида ассоциировано с развитием когнитивного дефицита и эмоциональной памяти.

Автором получены новые данные о механизмах развития церебральной амилоидной ангиопатии в результате хронической аккумуляции A β 1-42. Впервые у мышей пинии 5xFAD зарегистрированы подавление церебрального

ангиогенеза за счет снижения экспрессии маркера эндотелия CD31 в гиппокампе, церебральные микрососудистые нарушения, которые сопряжены с увеличением в эндотелии гиппокампа экспрессии белка Fe65 и эндотелиальным накоплением АЦ1-42 в гиппокампе, а также повышением в церебральном эндотелии экспрессии рецептора конечных продуктов гликирования белков RAGE, что в совокупности вызывает повышение 7 проницаемости гематоэнцефалического барьера на фоне развития церебральной инсулинорезистентности.

Впервые обнаружена разная чувствительность нейронов к инсулину в СА1 области гиппокампа и базо-латеральной зоне миндалевидного тела. В нейронах миндалевидного тела в условиях острого токсического действия АЦ 1-42 влияние инсулина на синаптическую передачу полностью нивелируется, что проявляется в нарушении возбудимости нейронов в виде разнонаправленного изменения амплитуд полевых возбуждающих постсинаптических потенциалов (пВПСП).

Таким образом, в проведенном исследовании Яны Валерьевны Гориной расширены представления о патогенезе болезни Альцгеймера, расшифрованы молекулярные механизмы нарушения продукции, транспорта и эффектов инсулина в клетках нейрональной и эндотелиальной природы, определена роль церебральной инсулинорезистентности в развитии нейродегенерации альцгеймеровского типа.

Цели и задачи диссертационного исследования сформированы логично. Методически работа выполнена на высоком уровне. Используются разнообразные клеточные, биохимические и другие методики, проведена качественная статистическая обработка полученных результатов.

Оформление автореферата соответствует требованиям, все разделы представлены в полной форме, содержат необходимую информацию для получения всестороннего представления о проблеме. В автореферате отражены основные положения диссертационной работы. Выводы четко сформулированы и соответствуют поставленным задачам.

По теме исследования опубликована 35 печатных работ, в том числе 23 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК в ведущих рецензируемых научных журналах, входящие в список, определенный ВАК Минобрнауки России для публикации результатов работ на соискание ученой степени доктора наук; 11 статей в изданиях, индексируемых в системах цитирования Web of Science и/или Scopus (Q1-Q2), 1 монография.

Заключение. Содержание автореферата свидетельствует, что диссертация Гориной Яны Валерьевны является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема,

раскрывающая клеточно-молекулярные изменения, связанные с нарушением продукции, транспорта и эффектов инсулина при болезни Альцгеймера, что имеет важное значение для специальности патологическая физиология, биологии и медицины в целом. Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, объему исследований, методическому уровню, практической значимости работа Я.В.Гориной «Молекулярно-клеточные механизмы ассоциации инсулинорезистентности структур головного мозга с болезнью Альцгеймера (экспериментальное исследование)» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени доктора биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (биологические науки).

Заведующий кафедрой патофизиологии
с курсом клинической патофизиологии,
директор Научно-Образовательного института
Биомедицины Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. И.П. академика Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., профессор

Власов Тимур Дмитриевич

Контактные данные:

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Толстого, д.6-8
Тел. раб. (812) 388-70 35; e-mail: tvlasov@yandex.ru