

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационного исследования Гориной Яны Валерьевны "МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АССОЦИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)", представленную к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология

Диссертационное исследование Гориной Яны Валерьевны посвящено изучению молекулярно-клеточных механизмов возникновения инсулинорезистентности при развитии нейродегенеративного заболевания - болезни Альцгеймера, характеризующейся развитием деменции с эмоциональными и поведенческими расстройствами. Изучались механизмы формирования локальной инсулинорезистентности в ткани нейронов гиппокампа и миндалевидного тела, а также эндотелии церебральных сосудов на экспериментальных моделях болезни Альцгеймера. В исследовании использовались две модели этого заболевания - инъекционная модель (введение бета-амилоида интрагиппокампальных) и генетическая модель (линия 5xFAD). На первой модели проводили эксперименты в условиях *in vivo* (поведенческие тесты, ПЦР, ИФД, анализ маркеров, ангиогенез). На генетической модели изучали в условиях *in vivo* свойства ГЭБ, его проницаемость, ангиогенез на клетках эндотелия на модели ГЭБ. Используемые физиологические, биохимические, молекулярные и иммуногистохимические методы исследования являются современными и адекватны поставленным задачам. В исследовании развивается представление о возможной роли инсулинорезистентности в патогенезе болезни Альцгеймера. Показано, что при остром токсическом действии А β 1-42 уровень экспрессии гена *insulin* в исследуемой ткани ЦНС значимо выше ($5,96 \pm 0,95$ у.е.) по сравнению с ложно-оперированными животными. При этом наблюдается снижение экспрессии гена инсулинового рецептора, его субстрата и нарушение сигнального пути проведения процесса активации инсулинового рецептора. В поведенческих экспериментах

показано, что при этом наблюдается тревожность и нарушение процесса запоминания у крыс. Это обосновывает гипотезу о роли бета-амилоид-индуцированной инсулинорезистентности в миндалевидном теле на реализацию когнитивных функций при развитии нейродегенерации альцгеймеровского типа. В связи с чем автор пришел к выводу, что развитие болезни Альцгеймера ассоциируется с дисметаболизмом глюкозы — основного субстрата метаболизма мозга. Кроме того, были выявлены нарушения в работе молекул-регуляторов проницаемости гематоэнцефалического барьера или неоангиогенеза (молекул адгезии А плотных контактов JAM1, белка плотных соединений-1 7,01, фактора роста эндотелия сосудов VEGF2), что обуславливает развитие aberrантной нейропластичности, когнитивного дефицита и амилоидной ангиопатии при развитии болезни Альцгеймера и сопровождается нарушением сложных форм поведения.

Таким образом расшифровка молекулярных механизмов нарушения продукции и транспорта глюкозы и эффектов нарушения сигнального пути инсулина в клетках нейрональной и эндотелиальной природы, определение роли церебральной инсулинорезистентности в развитии нейродегенерации альцгеймеровского типа, позволяют значительно расширить представления о патогенезе болезни Альцгеймера и имеют как фундаментальное, так и практическое значение.

Подводя итог всему вышесказанному, можно заключить, что по актуальности темы исследования, современности используемых методов, достоверности полученных результатов диссертационное исследование Гориной Яны Валерьевны "МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АССОЦИАЦИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)" имеет фундаментальное и практическое значение, и полностью соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 N9842 в ред. От 01.10.2018 от 20.03.2021, предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени доктора наук, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени
доктора биологических наук по специальности 3.3.3 - Патологическая физиология.

Доктор биологических наук, профессор

Ведущий научный сотрудник кафедры Физиологии человека и животных

Биологического ф-та МГУ имени м.п. Ломоносова

Адрес: 119991, Москва, ПСТ-1, Ленинские горы, д.1, стр.12 Медведева Н.А.
Телефон: +7(903) 610 72 06
Адрес электронной почты: namedved@gmail.ru

Н.А. Медведева
Наталья
Александровна