

УТВЕРЖДАЮ
Ректор ФГБОУ ВО «ПИМУ»
Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент

_____ Н.Н. Карякин

«21» февраля 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Гориной Яны Валерьевны на тему «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 темы выполненной диссертационной работы

Диссертационная работа Гориной Я.В. посвящена актуальному вопросу медицины, в частности, изучению механизмов нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера. Несмотря на значительное количество исследований, касающихся различных аспектов патогенеза болезни Альцгеймера и вклада инсулинорезистентности в ее развитие и прогрессирование, остается достаточное количество нерешенных вопросов и предположений, требующих решения, обоснования или уточнения.

Известно, что при болезни Альцгеймера на микроскопическом уровне наблюдается агрегация двух ключевых типов белков - бета-амилоидного белка в виде сенильных бляшек, и тау-белка в составе нейрофибриллярных клубков. Накопление данных белков в головном мозге приводит к гибели нейронов и атрофии головного мозга, поражая такие области, как гиппокамп, височная и префронтальная кора. При этом высокая потребность гиппокампа в глюкозе и высокая плотность рецепторов инсулина, делает данную область головного мозга наиболее чувствительной к изменениям передачи сигналов инсулина и, соответственно, уязвимой в контексте риска развития инсулинорезистентности при нейродегенерации альцгеймеровского типа. Дополнительным обстоятельством является установленная тесная связь между инсулинорезистентностью и метаболизмом бета-амилоида в условиях развития болезни Альцгеймера. В

частности, повышенный уровень бета-амилоида индуцирует дисфункцию рецепторов инсулина на клеточной поверхности, что способствует возникновению и развитию резистентности к инсулину. Более того, согласно имеющимся экспериментальным данным генерация и последующее накопление бета-амилоида опосредует связь между резистентностью к инсулину и когнитивными нарушениями на ранней стадии болезни Альцгеймера, а в силу повышенных метаболических и энергетических потребностей данной области головного мозга, степень риска развития нарушений в гиппокампе особенно высока. В этом контексте выявление ключевых молекул инсулин-сигнального пути на начальном этапе развития когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера может иметь важное значение не только для понимания патогенеза болезни, но и представлять собой потенциальный терапевтический подход, основанный на наличии четкой взаимосвязи между церебральной резистентностью к инсулину, болезнью Альцгеймера и связанное с ней снижение когнитивных функций.

Все эти положения легли в основу цели научной работы соискателя, которые были сформулированы следующим образом: изучить клеточно-молекулярные механизмы формирования локальной инсулинорезистентности в ткани головного мозга и ее последствий для клеток нейрональной и эндотелиальной природы в патогенезе нарушения нейропластичности и развития церебральной амилоидной ангиопатии при экспериментальной болезни Альцгеймера.

В качестве объективных методов, выявляющих механизмы возникновения локальной инсулинорезистентности в ткани головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера, были выбраны современные высокоинформативные методы исследования (иммуногистохимия, иммуноферментный анализ, электрофизиологическое исследование, ПЦР, различные протоколы получения первичных клеточных культур и культивирования клеток, получение и применение срезов ткани головного мозга, спектрофлуориметрия), использованы сертифицированное оборудование и соответствующая статистическая обработка полученных данных.

Связь с планами соответствующих отраслей наук

Эксперименты в рамках диссертационной работы проведены при поддержке грантов Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школы

РФ: НШ-10241.2016.7 «Молекулярные механизмы инсулинорезистентности в ткани головного мозга при хронической нейродегенерации» (2016-2017 гг.); НШ-6240.2018.7 «Молекулярные механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера и нарушений микроциркуляции при хронической нейродегенерации» (2018-2019 гг.); НШ-2547.2020.7 «Молекулярные механизмы повреждения и восстановления митохондрий клеток нейрональной и эндотелиальной природы при хронической нейродегенерации» (2020-2021 гг.).

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации.

Научные положения диссертационной работы обоснованы большим количеством и разнообразием экспериментальных моделей и методов исследования. Положения и выводы диссертационной работы сформулированы на основе полученных результатов и полностью отвечают поставленным задачам, а исследование соответствует паспорту специальности патологическая физиология в области изучения механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний.

Текст автореферата изложен в хорошем стиле, свидетельствует о высокой квалификации автора и в целом соответствует содержанию диссертационной работы. По материалам, вошедшим в диссертационную работу, опубликовано 36 публикаций, в том числе, 17 статей в изданиях рекомендованных ВАК, 7 статей в изданиях, индексируемых в системе цитирования Web of Science и/или Scopus (Q₁-Q₂), 1 монография, учебное пособие, что соответствует требованиям ВАК к количеству статей при защите диссертации на соискание степени доктора наук. Не вызывает сомнений личный вклад автора в планирование, выполнение исследований, обработку материала, анализ и написание статей.

Научная новизна, теоретическое и научно-практическое значение диссертационного исследования.

В результате диссертационного исследования получены данные, которые имеют теоретическое и практическое значение. Результаты исследований несут новизну и

представляют интерес для специалистов в области нейробиологии, нейрохимии, неврологии, нейрофармакологии, психиатрии.

Теоретической новизной являются новые данные фундаментального характера о роли молекул-компонентов инсулин-сигнального пути в развитии церебральной инсулинорезистентности при экспериментальной болезни Альцгеймера, взаимосвязи дисрегуляции синаптической пластичности с нарушением инсулин-регулируемой сигнальной трансдукции в миндалевидном теле головного мозга и сопряженной с этим когнитивной дисфункции. Автором впервые продемонстрирован aberrантный метаболизм и функциональная активность клеток эндотелия церебральных микрососудов при болезни Альцгеймера, что находится в тесной корреляции с развитием патологической проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Автором установлены новые молекулы-маркеры и молекулы-мишени, что необходимо для направленной фармакотерапевтической коррекции когнитивных нарушений, которые развиваются на фоне церебральной инсулинорезистентности при болезни Альцгеймера.

Результаты, полученные Гориной Я.В., представляются значимыми с позиции новых знаний о молекулярных механизмах поражения гиппокампа и миндалевидного тела при экспериментальной болезни Альцгеймера, связанные с развитием инсулинорезистентности в ткани головного мозга, и определение вклада инсулина в реализацию сложных форм поведения и эмоций в норме и при патологии.

Результаты диссертации определяют целесообразность дальнейшего проведения исследований в рамках разработки и валидации экспериментальных моделей нейродегенеративных заболеваний на животных с учетом установленных новых механизмов развития нейродегенерации, ассоциированной с развитием локальной инсулинорезистентности. Более того, предложенные модели и подходы могут быть использованы в доклинических исследованиях по изучению механизмов действия различных лекарственных препаратов, направленных на коррекцию когнитивных нарушений и памяти на фоне развития локальной инсулинорезистентности.

Теоретические положения исследования также могут быть использованы в процессе обучения студентов биологических, медицинских и фармацевтических вузов.

Оценка объема, структуры и содержания работы

Диссертационная работа Гориной Я.В. традиционно изложена 417 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и списка литературы. Библиографический список включает в себя 878 источника, из которых 24 отечественных. Работа иллюстрирована 5 таблицами и 69 рисунками.

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

Обзор литературы изложен на 75 листах. В данной главе приведен анализ зарубежной и отечественной литературы по теме исследования. Глава состоит из 12 подразделов, в которых представлены данные об особенностях развития нейродегенерации на примере современных моделей болезни Альцгеймера на животных, о роли инсулина в реализации когнитивных функций в норме и при болезни Альцгеймера, рассмотрено представление о церебральной инсулинорезистентности как патогенетическом факторе развития нейродегенеративных заболеваний и метаболических нарушений, а также проанализированы известные на настоящий момент молекулы-маркеры и молекулы-мишени церебральной инсулинорезистентности. На основании проанализированных данных составлены оригинальные иллюстративные рисунки. Обзор литературы написан грамотно, данные представлены в логической цепочке, позволяющей сделать наиболее полное заключение о состоянии проблемы в науке по выбранному направлению, что демонстрирует эрудицию автора в изучаемой проблеме.

Материалы и методы исследования. Вторая глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования. Автором приводится поэтапный дизайн исследования, который включает 10 блоков, детально описаны методы моделирования болезни Альцгеймера в условиях *in vivo* и *in vitro*, подробно

представлены методы поведенческого тестирования, статистическая обработка данных. Все эксперименты на животных были проведены с соблюдением принципов гуманности и требований, предъявляемых к работе с экспериментальными животными в России, и в соответствии с Европейской: конвенцией по охране позвоночных животных и Директивами 86/609/ЕЕС.

Результаты и их обсуждение. Третья глава диссертации посвящена описанию результатов собственных исследований. Автором установлено, что нейродегенерация характеризуется развитием когнитивной дисфункции, различных видов памяти, процессов запоминания, сопряженных с эмоционально окрашенными событиями, что взаимосвязано с патологическим изменением уровня молекул-компонентов инсулин-сигнального пути в гиппокампе и миндалевидном теле. При этом в условиях острого токсического действия бета-амилоида накопление γ H2АХ в нейронах провоцирует развитие синаптической дисфункции, которая является одним из возможных факторов ускоренного снижения когнитивных функций. В результате хронического отложения бета-амилоида в ткани головного мозга происходит угнетение ангиогенеза, развитие церебральной амилоидной ангиопатии, что, в конечном итоге, вызывает повышение проницаемости ГЭБ. Однако блокирование экспрессии RAGE в клетках церебрального эндотелия может нивелировать негативные эффекты бета-амилоида на структурно-функциональную целостность ГЭБ в условиях нейродегенерации.

В четвертой главе диссертационного исследования автор обобщает полученные данные, опираясь на имеющиеся литературные сведения.

В целом в описании результатов прослеживается логика изложения, написано грамотно. Автор, обсуждая результаты и делая выводы, предлагала гипотезы с использованием большого количества цитируемой литературы, что позволило ей выдвинуть ряд предположений, логически вытекающих из собственных данных и данных литературы.

Заключение. В конце диссертационной работы автор делает краткое заключение, позволяющее сжато представить обсужденные результаты, которые легли в основу сформулированной и доказанной второй концепции патогенеза нейродегенерации альцгеймеровского типа, ассоциированной с локальной инсулинорезистентностью, в

которой как острое действие бета-амилоида, так и его хроническая аккумуляция вызывают развитие aberrантной передачи сигналов инсулина в гиппокампе и миндалевидном теле головного мозга, тем самым запуская каскад реакций, приводящих к интенсификации процессов образования и накопления бета-амилоида в ткани головного мозга, что в итоге замыкает «порочный круг патогенеза».

Выводы. По результатам диссертационной работы автором было сделано 6 выводов. Выводы, в целом, объективны и соответствуют сформулированным задачам, отражают основные результаты диссертационного исследования, подтверждаются представленными фактическими экспериментальными данными.

Замечание:

На странице автореферата указано, что в диссертации есть отсутствующий раздел «практические рекомендации». Однако данное замечание не снижает научную и практическую значимость работы.

Вопросы:

1. Предполагает ли выявленная связь инсулинорезистентности и нейродегенерации альцгеймеровского типа возможности наличия связи инсулинорезистентности и в других типах нейродегенерации?

2. Предполагается ли наличие связи инсулинорезистентности и нарушения аутофагии в клетках нервной системы пациентов с болезнью Альцгеймера?

3. Какие выявленные молекулярные мишени по Вашему мнению могут первыми кандидатами для разработки лекарственных препаратов для лечения болезни Альцгеймера?

Заключение:

Диссертационная работа Гориной Яны Валерьевны на тему «Молекулярно-клеточные механизмы ассоциации инсулинорезистентности структур головного мозга с болезнью Альцгеймера (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований разработаны новые теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как значительное научное достижение. По актуальности, достоверности результатов, опубликованных в высокорейтинговых журналах, степени

обоснованности научных положений и выводов диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24 сентября 2013 г. за № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор Горина Яна Валерьевна достойна присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.3 - патологическая физиология.

Отзыв ведущей организации подготовлен профессором, доктором биологических наук, заведующим кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России Мухиной Ириной Васильевной, заслушан, одобрен и утверждён на заседании кафедры нормальной физиологии им. Н.Ю. Беленкова, протокол № 11 от «20» февраля 2023 года.

Заведующий кафедрой нормальной физиологии
им. Н.Ю. Беленкова, профессор,
доктор биологических наук
по специальности 14.00.16 — патологическая физиология
e-mail: mukhinaiv@pimunn.ru

Мухина
Ирина Васильевна

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
6030005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1,
Тел.: +7(831) 422-12-50, сайт <http://pimunn.ru>, e-mail: rector@pimunn.ru,

Подпись Мухиной И.В. заверяю
Ученый секретарь федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Приволжский исследовательский
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Андреева Н.Н.