

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертации Голоборщевой Валерии Владимировны «Особенности МФТП-индуцированного паркинсонизма на мышцах с генетическим нокаутом альфа-синуклеина», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.3 — патологическая физиология

Болезнь Паркинсона (БП) – это распространенное хроническое нейродегенеративное заболевание. В качестве ключевого звена патогенеза БП рассматривается гибель специализированных дофаминергических нейронов nigrostriатной системы мозга, приводящая к резкому снижению концентрации дофамина в полосатом теле, а также нарушение функционирования базальных ганглиев. Выявление роли мутаций гена альфа-синуклеина в развитии наследственной формы БП в конце XX века стало важной вехой в изучении этиологии и патогенеза заболевания. Для изучения функции синуклеинов в патогенезе БП большую ценность представляют линии мышей, полученные путем направленной модификации их генома, приводящей, к инактивации одного или нескольких синуклеинов (нокаутные животные).

В диссертационном исследовании Голоборщевой Валерии Владимировны был использован классический вариант моделирования паркинсонического синдрома у животных – системное субхроническое введение нейротоксина МФТП. Особенностью работы является то, что БП моделировали на генетически модифицированной линии мышей Δ Flox-KO с «бесследовым» нокаутом альфа-синуклеина, сопровождающимся удалением большинства посторонних последовательностей. На основе этой линии в ходе работы также создана линия abg-KO, лишенная всех трёх членов семейства синуклеинов.

Валерия Владимировна впервые показала, что дофаминергические нейроны чёрной субстанции и вентральной области покрышки устойчивы к

токсическому эффекту МФТП в альфа-синуклеин дефицитной линии мышей Δ Flox-KO, что согласуется с данными для широко используемой линии Abel-KO. Интересно, что у мышей Δ Flox-KO этот эффект оказался более выраженным, что вероятно связано с тем, что эти мыши в отличие от Abel-KO не имеют в локусе альфа-синуклеина регуляторных последовательностей, привнесенных в ходе нокаута. Любопытно, что биохимические и локомоторные нарушения после введения МФТП для этих линий практически не отличаются от таковых для животных с немодифицированным геномом.

Новая линия мышей abg-KO с тройной делецией всех генов-синуклеинов в отличие от Δ Flox-KO после введения МФТП продемонстрировала схожую с контрольными мышами картину. В сочетании с литературными данными результаты, полученные Валерией Владимировной, указывают на то, что протективный эффект при нокауте альфа-синуклеина может достигаться за счет его функционального замещения другим членом семейства этих белков – бета-синуклеином.

Полученные результаты имеют несомненную теоретическую и практическую значимость. Сформулированные положения и выводы логичны и обоснованы.

По теме диссертации опубликовано достаточное количество работ, что отвечает требованиям Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации. Отдельно стоит отметить, что две статьи опубликованы в высокорейтинговых международных журналах, соответствующих Q1 и Q2.

С учетом вышеизложенного, считаю, что диссертационное исследование Голоборщевой Валерии Владимировны «Особенности МФТП-индуцированного паркинсонизма на мышцах с генетическим нокаутом альфа-синуклеина», является законченной научно-квалификационной работой, соответствующей основным критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 «Положения о

присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации №1168 от 01 октября 2018г.), а ее автор, Голоборщева Валерия Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 - патологическая физиология.

Согласен на обработку персональных данных.

С.н.с. лаб. Функциональной геномики
сердечно-сосудистых заболеваний
НИИ экспериментальной кардиологии
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ
кандидат биологических наук

 / И.С. Киселев /

Подпись И.С. Киселева заверяю.

Ученый секретарь
НИИ экспериментальной кардиологии
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ
доктор биологических наук



 / О.С. Плеханова /

01.12.2021

Федеральное государственное бюджетное учреждение «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ» Министерства здравоохранения Российской Федерации
121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а
E-mail: info@cardioweb.ru