

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

В настоящее время большое количество современных научных исследований направлено на изучение нейродегенеративных заболеваний, одним из которых является болезнь Паркинсона (БП), характеризующаяся мышечной ригидностью, тремором, брадикинезией, постуральной неустойчивостью, вегетативной дисфункцией, в ряде случаев – снижением интеллекта и памяти вплоть до развития деменции. Независимо от этиологического фактора БП характерные для этого заболевания моторные нарушения обусловлены гибелью дофаминергических (ДА) нейронов компактной части черной субстанции головного мозга, отростки которых проецируются в стриатум. Гибель ДА-ергических нейронов как при семейной, так и спорадической формах БП сопровождается повышением синтеза и/или мисфолдингом в них альфа-синуклеина. Бета-складчатые амилоидоподобные фибриллы агрегированного альфа-синуклеина образуют тельца Леви – крупные интранейрональные цитоплазматические включения, наличие которых рассматривается как основной патоморфологический признак синуклеинопатий, в том числе БП. Известно, что гиперпродукция альфа-синуклеина или его структурная модификация инициирует цепь внутриклеточных каскадов, в результате которых наблюдается повреждение и гибель ДА нейронов. Однако причины, ведущие к спонтанным нарушениям гомеостаза альфа-синуклеина в нейронах ЧС, и последовательность молекулярных событий, вызывающих их гибель, изучены недостаточно.

Полученные Голоборщевой В.В. данные об особенностях патогенеза МФТП-индуцированного паркинсонического синдрома на двух экспериментальных моделях с избирательной активацией гена альфа-синуклеина и на линии бессинуклеинового нокаута имеют несомненное фундаментальное значение, так как расширяют представления о роли альфа-синуклеина в патофизиологических процессах токсической формы БП. Автором впервые показано, что введение генетически модифицированным животным, лишенных альфа-синуклеина, нейротоксина МФТП

не влияет на число ДА нейронов в ЧС, а также в вентральной области покрышки, однако, несмотря на это, у этих животных наблюдаются аналогичные для контрольных мышей дикого типа биохимические и поведенческие признаки паркинсонизма. Следует отметить полученный автором интересный факт, что при МФТП-индуцированной нейротоксичности у бессинуклеиновых мышей (abg-KO), нейропротекторный эффект, характерный для одиночного нокаута альфа-синуклеина не наблюдается, что указывает на роль другого высокогомологичного члена семейства синуклеинов – бета-синуклеина в развитии паркинсонического синдрома.

Кроме того, Голоборщева В.В. провела сравнительный анализ влияния привнесённых генетических элементов в модифицированный локус гена альфа-синуклеина двух альфа-синуклеин дефицитных линий мышей: широко используемой во многих лабораториях мира Abel-KO и новой бесследовой и ранее неизученной ΔFlox-KO. Согласно полученным результатам использование линии ΔFlox-KO в биомедицинских и экспериментальных исследованиях, направленных на изучение роли альфа-синуклеина в развитии нейродегенеративных заболеваний, является наиболее предпочтительными, что отражает практическую значимость данной работы.

Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным экспериментальным материалом, а также использованием современных высокотехнологичных молекулярно-биологических методов, в том числе ПЦР, высокоэффективной жидкостной хроматографии, иммуногистохимических методов.

В автореферате отражены актуальность темы, научная новизна, практическая значимость, основные результаты, полученные автором. Автореферат хорошо оформлен и иллюстрирован. Выводы диссертационной работы логичны и являются обоснованными и подтверждёнными результатами исследования.

Результаты исследования опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации для кандидатских диссертаций и в источниках, индексируемых в международных базах научного цитирования Scopus и Web of Science, а также доложены на международных и всероссийских конференциях.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

Таким образом, можно заключить, что по данным автореферата диссертация Голоборщевой Валерии Владимировны «Особенности МФТП-индуцированного паркинсонизма на мышцах с генетическим нокаутом альфа-синуклеина» является

научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная научная задача – уточнены патогенетические механизмы МФТП-индуцированного экспериментального паркинсонизма у животных с генетическим нокаутом альфа-синуклеина.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, методическому уровню диссертация Голоборщевой Валерии Владимировны соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», постановления Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. – Патологическая физиология.

Заведующая лабораторией нейроморфологии
ФГБНУ «Научно-исследовательского института
имени академика А.П. Авцына»
доктор биологических наук
по специальности 03.03.04 (1.5.22.) – клеточная биология

Косырева А.М.

25.11.2021

*Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение «Научно-исследовательский институт
морфологии человека имени академика А.П. Авцына»
117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3
E-mail: morfolhum@mail.ru
Телефон: +7(499)128-58-78*

Данные об авторе отзыва: Косырева Анна Михайловна, доктор биологических наук (03.03.04 (1.5.22.) – клеточная биология), заведующая лабораторией нейроморфологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына»; 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3, тел: +79269501760, E-mail: kosyreva.a@list.ru

Подпись А.М. Косыревой заверяю
Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ
морфологии человека имени
академика А.П. Авцына»



Вандышева Р.А.