

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Голоборщевой Валерии Владимировны "Особенности МФТП-индуцированного паркинсонизма на мышах с генетическим нокаутом альфа-синуклеина", представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – патологическая физиология.

Использование экспериментальных моделей на животных является чрезвычайно ценным методом изучения патогенеза заболеваний человека и используется для разработки их эффективной терапии. Данный метод особенно актуален в отношении использования моделей *in vivo* для понимания патофизиологических механизмов расстройств центральной нервной системы. Одним из ключевых среди нейродегенеративных расстройств является болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание, вызванное недостатком дофамина (ДА) в стриатуме в результате гибели дофаминергических нейронов чёрной субстанции (ЧС) головного мозга. Установлено, что основным компонентом цитотоксических амилоидных включений (телец Леви) в ДА-ергических нейронах ЧС является белок альфа-синуклеин, роль которого в патогенезе БП остаётся неясной. В настоящее время для воспроизведения у животных основных характеристик БП, включая двигательные нарушения, прогрессирующую потерю ДА-ергических нейронов в компактной части черной субстанции и образование телец Леви, широко используют соединение 1-метил-4-фенил-1,2,3,6 тетрагидропиридин (МФТП).

Исходя из актуальности данной проблемы, целью исследования ставилось определение патофизиологических особенностей МФТП-индуцированного паркинсонизма на нескольких модельных системах *in vivo*, воспроизводящих дефицит альфа-синуклеина и всех трёх членов высокомолекулярного семейства синуклеинов – альфа-, бета- и гамма-синуклеинов.

Полученные данные указывают на несомненную роль альфа-синуклеина в процессах специфического поражения ДА-ергических нейронов ЧС в условиях токсического моделирования паркинсонизма, поскольку альфа-синуклеин нокаутные линии мышей оказались более устойчивы к воздействию нейротоксина МФТП в сравнении с контрольными животными с немодифицированным геномом. Стоит отметить, что при генетической делеции всех трёх синуклеинов наблюдаются типичные биохимические и патоморфологические признаки моделируемого заболевания, схожие с контрольными животными. Данный феномен указывает на потенциальные механизмы функционального замещения другим членом семейства синуклеинов – бета-синуклеином, функция которого практически не изучена. Особое внимание хочется уделить результатам молекулярно-биологических исследований модифицированного локуса альфа-синуклеина у двух генетически

модифицированных линий мышей. Принципиально важно понимать, какие модельные системы *in vivo* являются наиболее репрезентативными для дальнейших экспериментальных исследований. Таким образом, новая линия альфа-синуклеинового нокаута  $\Delta F_{105}$ -КО, впервые использованная в этой работе для моделирования МФТП-токсического паркинсонизма и полученная путём минимизации неспецифических последствий на локус гена альфа-синуклеина, зарекомендовала себя надёжной системой для изучения синуклеинопатий, поскольку не оказывает регуляторного воздействия на близлежащий ген *Mmrn-1*.


Сформулированные автором положения и выводы диссертационной работы в достаточной мере обоснованы и базируются на достоверных методах и корректной статистической обработке результатов. Автореферат изложен в доступной и логичной форме, наглядно иллюстрирован и соответствует материалу диссертационной работы. Материалы диссертации достаточно хорошо освещены в опубликованных в высокорейтинговых журналах. Основываясь на автореферате, можно заключить, что диссертационная работа Голоборщевой Валерии Владимировны на тему «Особенности МФТП-индуцированного паркинсонизма на мышцах с генетическим нокаутом альфа-синуклеина» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, представленной по специальности 3.3.3 – патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой. Исследование полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – патологическая физиология.

На обработку персональных данных согласен.

Доцент кафедры фармакологии и биоинформатики  
ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава РФ  
кандидат медицинских наук

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Волгоградский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1  
E-mail: post@volgmed.ru

02.12.2021 г.

 /Литвинов Р.А./

