

ОТЗЫВ
официального оппонента
о диссертационной работе
Рязанцевой Марии Андреевны
на тему

«НАРУШЕНИЕ АКТИВНОСТИ ДЕПО-УПРАВЛЯЕМЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ
КАНАЛОВ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА»

представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Актуальность работы

Очевидная актуальность решаемой автором проблемы определяется ее социальной значимостью, вызванной широкой и нарастающей распространённостью болезни Альцгеймера среди людей старших возрастов. Наряду с другими распространенными нейродегенеративными заболеваниями, болезнь Альцгеймера в последние годы является предметом исследования большого количества научных коллективов различной специализации и объединяющих клинико-медицинские, молекулярно-биологические, генетические, популяционные и другие подходы. Одной из существенных проблем, замедляющих создание эффективной терапии болезни Альцгеймера, является недостаточно полное понимание причин и молекулярных механизмов, приводящих к клиническим проявлениям болезни Альцгеймера. В представленной работе автор, используя клеточные и животные модели, исследует молекулярную природу заболевания и определяет потенциальный круг веществ, способных послужить основой для создания лекарственных препаратов.

Научная новизна

В представленной работе автор, придерживаясь в целом амилоидной гипотезы генеза болезни Альцгеймера, рассматривает также в качестве одного из ключевых событий при развитии патологии болезни Альцгеймера нарушение кальциевого гомеостаза в нейронах. Автор впервые продемонстрировал влияние мутаций в

гене пресенилин-1, приводящие к накоплению полноразмерного белка в нейронах, на депо-управляемые кальциевые каналы. Автором проверена гипотеза о природе изменения активности депо-управляемых кальциевых каналов при наследственной БА. Показано, что изменение активности каналов при наследственной БА вызвано не изменением в уровне экспрессии генов белков, определяющих работу депо-управляемых кальциевых каналов (TRPC, Orai1, STIM1 и STIM2, IP3R), а изменениями в регуляции работы каналов, происходящими вследствие накопления полноразмерного белка пресенилин-1. Автором впервые обнаружены изменения в проведении сигнала от эндоплазматического ретикулума (кальциевые сенсоры STIM) к кальциевым каналам в плазматической мембране, и предположена непосредственная роль белков STIM в патологических изменениях регуляции концентрации кальция в клетках. На основании полученных данных автор делает вывод о возможности использования белков STIM в качестве молекулярных мишеней для фармакологического воздействия. Автором впервые проведено тестирование и показана эффективность фармакологического агента 2-APB в качестве потенциального лекарственного препарата для терапии наследственной БА на трансгенной *Drosophila melanogaster*.

Научно-практическая значимость диссертационной работы

Несомненная научная значимость представленной автором работы состоит в существенном углублении представлений о механизмах, регулирующих управляющих работу депо-управляемых каналов плазматической мембраны в норме и патологии. Практическая ценность работы состоит в определении круга белков, которые могут служить потенциальными мишенями для фармакологической терапии болезни Альцгеймера, а также в разработке клеточных и животных моделей, которые могут быть использованы для тестирования потенциальных лекарственных средств.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа имеет стандартную структуру, изложена на 210 страницах, список процитированной литературы составляет 490 работ. Работа состоит из введения, обзора литературы, методического раздела, изложения результатов, обсуждения результатов, выводов и заключения, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 45 рисунками.

Во введении автор обосновывает актуальность изучения механизмов патогенеза при болезни Альцгеймера и формулирует цели исследования. Для достижения цели автором поставлено 4 конкретные задачи исследования.

Обзор литературы включает в себя описание симптоматики, клинических проявлений популяционные исследования, современные представления об этиологии болезни, ее морфологических проявлений, соотношения наследственного и ненаследственного компонента. Очень детально описаны и проведен критический разбор современных концепций молекулярных механизмов развития болезни Альцгеймера.

Главы Результаты и Обсуждение удобно разделена на разделы, посвященного решению и обсуждению той или иной задачи в рамках всей работы, в конце каждого раздела автор дает краткое резюме и выводы, что помогает следить за логикой развития исследования.

Завершается диссертационная работа заключением и семью выводами, в которых кратко суммируются полученные результаты. Выводы корректно сформулированы, полностью отражают результаты работы и соответствуют задачам.

Основные результаты диссертационного исследования М.А. Рязанцевой изложены в 11 печатных работах, из них 3 статьи в зарубежных рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ. Работа была многократно представлена для обсуждения научной общественностью на российских и международных конференциях и симпозиумах. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

Критические замечания и вопросы к дискуссии.

Для лучшего понимания сложных проблем взаимосвязи амилоидного и кальциевого компонента в патогенезе болезни Альцгеймера, а также для облегчения восприятия общей картины причинно-следственных связей при манипуляциях с различными компонентами комплекса (пресенелины, белки STIM1 и STIM2, белки TRPC и Orai1) было бы удобно иметь в разделе Литературного обзора, а также наверное и в Обсуждении, полную функциональную схему, включающую вышеуказанные белки и все установленные и гипотетические взаимосвязи между ними, включая предложенные автором в настоящей работе.

В методическом разделе 2.8 (стр.82) утверждается, что перфузия камеры 3-5 кратным объемом раствора обеспечивает полную смену раствора, что неочевидно и вероятно нуждается в дополнительной проверке.

Выводы 2 и 4 в некоторой степени дублируют друг друга.

Пониженный выход кальция из ЭР и повышенный вход кальция через депо-управляемые каналы при ослаблении уровня эндопротеолиза и накопление полноразмерного PS1 – это совершенно разные процессы ? Видно противоречие «основным принципам» депо-управляемого входа кальция. Как можно его объяснить?

Все вышесказанное имеет дискуссионный характер, относится в основном к вопросам оформления диссертации или методическим вопросам, а не ее сути и никак не снижает общего хорошего впечатления от этой прекрасной работы.

Заключение.

Таким образом, диссертацию Рязанцево Марии Андреевны «НАРУШЕНИЕ АКТИВНОСТИ ДЕПО-УПРАВЛЯЕМЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА» следует признать

актуальной, характеризующейся высокой степенью новизны полученных сведений, а также значимостью сделанных выводов. Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 и №748 от 02.08.2016г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Рязанцева Мария Андреевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности: 03.03.04 - Клеточная биология, цитология, гистология.

Официальный оппонент

директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской Академии Наук, Санкт-Петербург

Доктор биологических наук
по специальности 03.03.01 - физиология

04.12.2017



М.Л. Фирсов

Подпись М.Л. Фирсова заверяю

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской Академии Наук, Санкт-Петербург

кандидат биологических наук



Е.И.Гальперина

Адрес: 194223, Россия, г. Санкт-Петербург, проспект Тореза, д. 44

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской Академии Наук

Телефон: (812) 552-79-01

Сайт: www.iennhb.ru E-mail: office@iephb.ru