

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации М.А. Рязанцевой
"Нарушение активности депо-управляемых кальциевых каналов при
наследственной болезни Альцгеймера"

Наследственная болезнь Альцгеймера (НБА) является объектом многочисленных исследований, что связано главным образом со старением населения развитых стран и увеличением числа пациентов. Нарушения обмена ионов кальция в нейронах головного мозга рассматривается как одна из причин этого заболевания. Научной задачей диссертационной работы М.А. Рязанцевой было выявление на клеточной модели конкретных изменений в системе депо-управляемого входа ионов кальция, происходящих при НБА в нейронах головного мозга. Для этого был применен обширный набор молекулярно-биологических методов с целью создания линий нейронов гиппокампа, экспрессирующих пресенилин 1 дикого типа (PS1) и его мутантную форму PS1 $\Delta E9$. Кроме того, были получена трансгенная линия *D. melanogaster*, моделирующая НБА. Этот подход позволил проверить, насколько химическое соединение, подавляющее депо-зависимый вход кальция (2-аминоэтоксидифенилборат) применим для коррекции нарушений кратковременной памяти.

М.А. Рязанцева убедительно показала, что в нейронах, экспрессирующих PS1 $\Delta E9$, в 2-3 раза увеличен депо-зависимый ток ионов кальция через плазматическую мембрану. Использование метода РНК-интерференции подтвердило участие в кальциевом токе каналов TRPC1 и Orai 1. Опыты на мышинных фибробластах MEF также подтверждают вывод о связи между обменом кальция и нарушениями метаболизма пресенилина 1. На клетках Neuro2a проведено тщательное исследование причин нарушений депо-зависимого входа кальция, вызванное экспрессией мутантной формы PS1. Показано, что происходит более активное формирование комплекса STIM1-Orai1 без изменений уровней экспрессии белковых участников депо-зависимого входа кальция. Важным результатом диссертационной работы является демонстрация ключевой роли STIM1, а не STIM2 в нарушениях кальциевого обмена на клеточной модели НБА. Эксперименты на клеточных моделях дополнены практически значимыми исследованиями с трансгенными *D. melanogaster*. Таким образом, можно заключить, что диссертация М.А. Рязанцевой представляет собой законченную экспериментальную работу с хорошо обоснованными выводами, имеющую важное научное и прикладное значение. Исследования, проведенные М.А. Рязанцевой, соответствуют передовому уровню современной науки.

Замечания касаются формальных вещей. В автореферате М.А. Рязанцевой встречаются неточности в формулировках, в частности, на стр.3 при цитировании статьи Honarnejad et al., 2013. Эти и некоторые другие погрешности связаны с недостаточной стилистической правкой текста автореферата. В тексте встречаются опечатки. Количество выводов можно было сократить – вывод 4 почти полностью дублирует вывод 2.

В итоге можно заключить, что диссертационная работа М.А. Рязанцевой полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор бесспорно заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Доктор биологических наук, профессор,
главный научный сотрудник,
и.о. заведующего лабораторией физиологии
рецепторов и сигнальных систем ИБР РАН
119334, Москва, ул. Вавилова 26
тел. +7-499-135-7009,
e-mail pvavdonin@yandex.ru

П.В. Авдонин

Подпись П.В. Авдонина заверяю

Учёный секретарь Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки «Институт биологии
развития им. Н.К. Кольцова» РАН



М.Ю. Хабарова