



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»
(ФГБНУ «ИЭМ»)

ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, 197022
тел.: +7 (812) 234-6868; факс: +7 (812) 234-9489; e-mail: iem@iemspb.ru; https://iemspb.ru

ОКПО 01897179 ОГРН 1037828000198 ИНН/КПП 7813045787/781301001

06.03.2023 № 424-10/07-21

на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ
ФГБНУ «ИЭМ»
профессор РАН,

А.В. Дмитриев
03 2023 г.

Отзыв ведущей организации

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» на диссертационную работу Баширзаде Алима Асиф оглы «Исследование нейрофизиологических механизмов развития и коррекции когнитивных дефицитов на нейротоксической модели болезни Альцгеймера у мышей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность исследования

Диссертационная работа Баширзаде А.А. посвящена современной медико-биологической проблеме – выявлению патогенетических механизмов развития когнитивных дефицитов при болезни Альцгеймера (БА) и обоснованию подходов к терапии данного типа нарушений. Актуальность проблемы, освещенной в диссертационной работе, не вызывает сомнений и определяется значительным ростом встречаемости тяжелых когнитивных дефицитов, вызванных данной патологией: БА является наиболее распространенной причиной деменции, которая развивается на фоне атрофических изменений мозга. Заболеваемость растет по мере увеличения продолжительности жизни и старения населения развитых и развивающихся стран. По данным ВОЗ, в мире более 35 млн человек страдают БА, а к 2050 г., по прогнозам, таких больных будет более 115 млн. В условиях увеличения продолжительности жизни и связанного с ним роста количества людей, страдающих БА, выяснение фундаментальных механизмов заболевания и разработка способов его коррекции приобретают особую актуальность.

Несмотря на многочисленные исследования по данной проблеме, выполняемые во всем мире, вопросы этиологии и патогенеза болезни Альцгеймера остаются открытыми.

Согласно доминирующей в настоящее время гипотезе «амилоидного каскада», центральным событием в патогенезе БА считается накопление бета амилоида в ткани головного мозга. Этот амилоид обладает нейротоксическим действием, обусловленным его способностью напрямую или опосредованно запускать каскад патологических процессов, приводящих к нарушению функций синапсов и клеточной коммуникации, активации клеток глии, нарушению ионного гомеостаза, окислительным повреждениям, дисфункции митохондрий, гиперфосфорилированию тау-белка, образованию нейрофибриллярных клубков и, в конечном счете, к развитию деменции.

Представленная экспериментальная работа посвящена изучению отдельных механизмов развития когнитивных дефицитов при введении олигомеров амилоида бета (A β O25-35) в области гиппокампа и боковых желудочков мозга (нейротоксическая модель БА) с детальным изучением вклада аутофагии и нейровоспаления в эти процессы. Исследовалась возможность фармакологической коррекции когнитивных дефицитов антибиотиком цефтриаксоном, а также активаторами mTOR-зависимого (рапамицин) и mTOR-независимого (трегалоза) пути аутофагии. Известно, что репаративная аутофагия вовлечена в механизмы естественной защиты клетки от гибели за счет избавления от дефектных белков и органелл, в связи с чем, её активация рассматривается как перспективный метод терапии нейродегенеративных болезней. Важным направлением в терапии БА является мультитаргетный подход, когда воздействия затрагивают сразу несколько мишеней, поскольку, в патогенезе БА участвует множество патологических процессов, таких как накопление белка амилоида, тау, нейровоспаление, окислительный стресс, нейротрофическая дисфункция, инсулинорезистентность и т.д.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Баширзаде А.А. представляет собой своевременное и актуальное исследование.

Научная новизна работы

В работе Баширзаде А.А. получены новые данные о развитии нейровоспаления при интрацеребровентрикулярном (ИЦВ) и интрагиппокампальном (ИГ) введении A β O25-35. При ИЦВ введении A β O25-35 происходит активация экспрессии генов провоспалительных маркеров: гена маркера активации астроглии *Lcn2* и гена маркера активации микроглии *Aif1* в гиппокампе и миндалине. На нейротоксической модели БА показано восстановление когнитивных нарушений, снижение накопления A β , активация аутофагии, снижение нейровоспаления после активации mTOR-зависимой аутофагии рапамицином и mTOR-независимой аутофагии трегалозой. При этом впервые выявлен кумулятивный эффект указанных индукторов аутофагии, направленный на снижение повышенной тревожности, обусловленной введением A β O25-35 в боковые желудочки. Соискателем показаны свойства антибиотика цефтриаксона, способного снижать

нейровоспаление (оцененное по экспрессии CD54 и IBA1), накопление A β в структурах мозга, с восстановлением когнитивных нарушений у мышей C57BL/6, обусловленных внутрижелудочковым введением A β O25-35.

Обоснованность и достоверность исследования

Обоснованность и достоверность представленных в диссертации Баширзаде А. А. результатов не вызывает сомнений; методическое обеспечение работы находится на уровне современных мировых исследований в этой области. Выбор методов обоснован целью, соответствует задачам, поставленным автором, и в оптимальной мере служит их решению, равно как и достижению цели. Анализ эмпирических данных осуществлялся посредством адекватных методов математической статистики, выводы и положения, выносимые на защиту, обоснованы полученными результатами. Материалы диссертационного исследования в необходимом объеме представлены в восьми публикациях в рецензируемых отечественных и зарубежных журналах. Полученные результаты обсуждены на 5 конференциях всероссийского и международного уровня.

Научная и практическая значимость работы

Данная работа имеет значение для фундаментальной науки в области исследования роли воспалительной реакции и аутофагии при моделировании болезни Альцгеймера на мышах, что способствует более глубокому пониманию течения и взаимодействия патологических процессов при нейродегенеративных заболеваниях.

Выявленные позитивные эффекты применения индукторов аутофагии и цефтриаксона могут служить экспериментальным обоснованием для разработки новых подходов к терапии БА.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные результаты могут быть учтены в процессе разработки новых способов патогенетической терапии БА в академических научных учреждениях биомедицинского профиля. В частности, построение геномной сети с выявленными взаимодействиями узлов может использоваться для поиска новых мишеней терапевтического воздействия при БА. Теоретические положения исследования могут быть использованы в курсах лекций и учебных пособиях для студентов биологических и медицинских факультетов вузов.

Общая оценка диссертации

Работа имеет традиционную структуру, содержит титульную страницу, оглавление, список сокращений, введение, 4 основные главы («Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов»), заключение, выводы, список использованной литературы. Материал изложен на 109 страницах машинописного текста, включающего 6 таблиц и 22 рисунков. Список использованной литературы включает 228 источников, в том числе 11 отечественных и 217 зарубежных; в наличии ссылки на свежие публикации последних 5 лет (57 источников).

Во введении дана общая характеристика изучаемой проблематики: обозначены актуальность и значимость исследования, поставлена цель и сформулированы задачи, объяснена новизна полученных данных, постулированы выносимые на защиту положения, представлена информация об апробации работы и обозначен личный вклад соискателя.

Литературный обзор соответствует теме диссертации и является полным источником современной информации о патогенезе БА. Несомненным достоинством обзора является критичность изложения, а также акцентирование внимания на существующих пробелах в направлении исследований механизмов развития когнитивных дефицитов при БА, а также в области патогенетических подходов в терапии БА, что и определило четкость поставленных цели и задач исследования. Представленный обзор свидетельствует о хорошем знании автором современных данных по исследуемой проблеме.

Методы исследования описаны подробно, адекватны поставленным задачам. Работа выполнена на высоком современном методическом уровне. Данная глава иллюстрирована схемами с дизайном каждого эксперимента и интуитивно понятна для читателя.

Результаты проведенных экспериментов изложены на 30 страницах машинописного текста. Этот раздел иллюстрирован многочисленными рисунками и таблицами. Иллюстративный материал в полной мере отражает полученные результаты. Обсуждение результатов, часть из которых достаточно сложна для интерпретации, проведено диссертантом вполне квалифицировано, что свидетельствует о его научной зрелости.

Автореферат соответствует тексту диссертации, публикации автора отражают основное содержание работы.

Общие замечания:

1. Обзор литературы недостаточно структурирован. В нем следовало бы выстроить логические и смысловые переходы между разделами.

2. В главе «Результаты исследования», кроме статистической констатации полученных данных необходимы логические заключения после каждого раздела.

3. В списке используемой литературы следовало бы в большей степени представить отечественные источники.

4. Оформление:

а) в тексте присутствует небольшое количество пунктуационных ошибок, несогласованных и стилистически неудачных предложений, неудачных переводов терминов с английского языка. Названия некоторых разделов главы, описывающей результаты собственных исследований, также было бы целесообразно оптимизировать для удобства восприятия (например, 3.3.2 и др.);

б) подписи к рисункам содержат излишнюю информацию, дублирующую сведения, представленные в главе «Материалы и методы».

5. Остается неясным, исследовались ли другие формы памяти, кроме ассоциативной памяти, представленной в выводах.

Заключение

Диссертация Баширзаде Алима Асиф оглы «Исследование нейрофизиологических механизмов развития и коррекции когнитивных дефицитов на нейротоксической модели болезни Альцгеймера у мышей», является законченной научно-квалификационной работой на актуальную тему, в которой решена задача - исследованы нейрофизиологические механизмы развития когнитивных дефицитов, а также способы их коррекции индукторами аутофагии и цефтриаксоном на нейротоксической модели болезни Альцгеймера, что имеет существенное значение для развития знаний в области патологической физиологии. Выводы и рекомендации достаточно обоснованы. Работа отвечает критериям пп. 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с последующими редакциями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. - патологическая физиология.

Отзыв на диссертацию и автореферат обсужден на научной конференции Физиологического отдела им. И. П. Павлова ФГБНУ «ИЭМ», протокол № 201 от 06 марта 2023 г.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории нейробиологии
интегративных функций мозга,
Физиологического отдела им.
И.П. Павлова ФГБНУ «Институт
экспериментальной медицины» доктор
медицинских наук, профессор
Почетный доктор ФГБНУ
«ИЭМ»

Клименко
Виктор Матвеевич

Старший научный сотрудник и
учёный секретарь Физиологического
отдела им. И.П. Павлова, к.м.н.

Мухин
Валерий Николаевич

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Институт экспериментальной медицины»

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика
Павлова, д. 12. Тел. 8 (812) 234-68- 68. iem@iemspb.ru

Подписи д.м.н. В. М. Кл
Ученый секретарь
научного учреждения «Инсти
д.б.н. Пшенкина Надеж

Н. Мухина заверяю:
ударственного бюджетного
ьной медицины»