

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Белан Дарьи Владимировны
«ЗАЩИТНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТРЕСС-ИНДУЦИРУЕМОГО ШАПЕРОНА
HSP70 В МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА У КРЫС»,

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.03.01 – Физиология

Актуальность темы диссертационной работы. Последнее десятилетие исследований специалистов разного профиля привнесло много нового в понимание молекулярных механизмов генезиса болезни Паркинсона, обусловленного стрессом или процессами старения, и развития нейродегенерации, в первую очередь, нейронов допаминергической nigrostriatной системы. Разработка моделей доклинической и клинической стадий патологии на животных заложила фундамент для создания новых технологий ранней диагностики болезни Паркинсона и терапевтических препаратов, нацеленных на предупреждение или замедление нейродегенерации и связанного с ней воспаления. Сегодня известно, что нейроны обладают системой защиты от нейротоксичных агрегатов белка α -синуклеина, фосфорилированного по Ser129, вызывающих развитие нейродегенерации при болезни Паркинсона. В неё включены системы протеолиза таких абберантных молекул и, предположительно, шапероны Hsp70, уровень экспрессии которых снижен при данной патологии. Однако подтверждений участия данного семейства шаперонов в защите нейронов nigrostriatной системы от дегенерации недостаточно, что затрудняет использование Hsp70 в терапии. Это определяет несомненную актуальность темы исследования Д.В. Белан.

Цель и 6 задач исследования сформулированы лаконично и ёмко и дают представление о достаточно глубоком изучении проблемы в диссертационной работе.

Методы исследования разнообразны, современны и соответствуют поставленным задачам.
Научная новизна. Автор диссертационной работы, используя модели болезни Паркинсона у крыс среднего и пожилого возраста, впервые убедительно показала, что шапероны семейства Hsp70 включены в систему защиты DA-ергических нейронах nigrostriatной системы от нейродегенерации. Они не только транспортируют неправильно сложенные молекулы α -синуклеина к протеасомам, но, как впервые показано Д.В. Белан, способствуют разборке агрегированных молекул и их рефолдингу, снижают содержание фосфорилированной по Ser129 формы α -синуклеина, замедляя развитие нейродегенерации, и уменьшают реактивный микроглиоз. Впервые в моделях болезни Паркинсона у крыс установлены нейропротективные и противовоспалительные эффекты терапии интраназальных введений Hsp70, а также индуктора шаперонов, малой молекулой U133.

Достоверность и обоснованность положений и выводов диссертации. Результаты, представленные в диссертации Д.В. Белан, получены на большом экспериментальном материале и грамотно статистически обработаны. При анализе полученных результатов автором сделано 5 обоснованных выводов.

Принципиальных замечаний нет.

Вопросы:

1. Является ли избирательным для DA-ергических нейронов протективное действие Hsp70 при контроле процесса нейродегенерации или оно возможно и в нейронах другой медиаторной природы?

2. Что известно о взаимодействии Hsp70 с белками апоптоза и аутофагии?

3. Каким может быть механизм снижения микроглиоза шаперонами Hsp70?

4. Почему с возрастом снижаются содержание компонентов убикватин-протеасомной системы и уровень экспрессии Hsp70, провоцируя генезис болезни Паркинсона?

Теоретическая и практическая значимость работы: Результаты диссертационного исследования Д.В. Белан имеют значение для фундаментальной нейрофизиологии, фармакологии и биомедицины. Автором доказано защитное действие стресс-индуцируемого шаперона Hsp70 при развитии Паркинсон-подобной патологии. Свидетельства терапевтического потенциала рекомбинантного белка Hsp70 человека и отечественного индуктора шаперонов соединения U133 в моделях болезни Паркинсона у животных могут найти применение в клинических исследованиях при разработке технологии превентивной фармакотерапии нейродегенеративных заболеваний. Полученные результаты могут быть использованы в курсах лекций по физиологии, биологии старения и молекулярной нейрофизиологии для студентов университетов и медицинских институтов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Диссертационная работа Дарьи Владимировны Белан «ЗАЩИТНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТРЕСС-ИНДУЦИРУЕМОГО ШАПЕРОНА HSP70 В МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА У КРЫС», содержит решение важной научной проблемы обоснования роли шаперонов семейства HSP70 в защите нейронов допаминергической системы от нейродегенерации при развитии Паркинсон-подобной патологии. Принимая во внимание актуальность выполненной работы, обоснованность и новизну сделанных обобщений и выводов, следует заключить, что диссертация Белан Дарьи Владимировны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями, утвержденными постановлением Правительства РФ № 335 от 21.04.2016г., предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям, а её автор достоин присуждения некоей степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – «физиология».

02.09.2020

Профессор кафедры медико-биологических дисциплин

ЧОУ ВО «СПб МСИ», д.б.н., доцент,

Чернышева М.П.

Подпись профессора кафедры медико-биологических дисциплин доцента Чернышевой М.П. заверяю

Ученый секретарь Ученого Совета ЧОУ ВО «СПб МСИ», к.б.н. Чернышева И.Д.

Кондратьевский пр., д.72А. Тел +7(812) 448-39-63, info@medinspb.org

