

Отзыв на автореферат

диссертации Шуваева Антона Николаевича «Клеточные и молекулярные механизмы развития полиглутаминовых атаксий и патогенетические принципы их коррекции»,

представленной на соискание ученой степени

доктора медицинских наук по специальностям

«патологическая физиология» (3.3.3), «клеточная биология» (1.5.22)

Среди исследований, направленных на изучение актуальных и социально значимых проблем современной медицины, большой интерес представляют работы по установлению механизмов развития нейродегенеративных заболеваний. Тяжелыми формами наследственной нейродегенеративной патологии являются полиглутаминовые спиноцеребеллярные атаксии, возникающие в результате экспансии тринуклеотидных повторов CAG и характеризующиеся прогрессирующей дегенерацией мозжечка. Выраженная инвалидизация пациентов, отсутствие эффективной патогенетической терапии позволяют рассматривать эти заболевания в качестве очень важного объекта исследований. В современной литературе описан ряд механизмов, лежащих в основе развития полиглутаминовых атаксий. Однако молекулярные каскады, приводящие к морфологическим и функциональным нарушениям структур мозжечка, не изучены в полной мере. В связи с этим диссертационная работа Шуваева А.Н., направленная на выявление новых клеточных и молекулярных механизмов развития полиглутаминовых атаксий и разработку на их основе подходов к патогенетической коррекции заболеваний является весьма своевременной и актуальной.

Для решения поставленной задачи автором проведены исследования на достаточном экспериментальном материале с использованием линейных животных и применением современных высокоинформативных методов (иммуногистохимических, электрофизиологических, морфологических, генетических, оптогенетики, Ca^{2+} имиджинга, стереотаксиса, оценки поведенческих реакций). Предложены оригинальные векторные модели, описывающие общие и частные звенья патогенеза полиглутаминовых атаксий, что представляет большой интерес для экспериментальной медицины. Проведенные исследования позволили диссертанту получить убедительные результаты и установить принципиально новые данные о молекулярных мишенях для мутантных белков в генезе заболеваний. Установлена значимость уменьшения экспрессии ROR α в нарушении морфологии клеток Пуркинье. Доказано значение нарушения mGluR1-опосредованного пути передачи сигналов в развитии эксайтотоксичности и повреждении клеток Пуркинье и глиии Бергмана, что подтверждалось развитием атаксического синдрома

у экспериментальных животных. А.Н. Шуваев не останавливается на изучении клеточных и молекулярных механизмов развития полиглутаминовых атаксий, а предлагает несколько оригинальных подходов для проведения патогенетической терапии заболевания. С этой целью изучена эффективность использования аденовирусной экспрессии CRAG, установлен положительный эффект применения мезенхимальных стволовых клеток, доказана эффективность фармакотерапии с использованием баклофена и мемантина.

Достоверность результатов не вызывает сомнений и подтверждается современными высокоинформативными методами исследования и корректной статистической обработкой данных. Задачи сформулированы четко и логично вытекают из поставленной цели. Выводы обоснованы и полностью отражают результаты исследований.

Работа апробирована в ходе выступления автора на международных, Всероссийских конференциях и съездах. Содержание работы А.Н.Шуваева отражено в 15 научных статьях, опубликованных в журналах, индексируемых в международных реферативных базах данных и систем цитирования Scopus, Web of Science, RSCI, а также журналах, входящих в перечень ВАК. О теоретической и практической значимости работы свидетельствует ее финансовая поддержка грантами РФФИ, УМНИК 2017-2019, грантом Красноярского краевого фонда науки 2021-2022гг.

Разделы автореферата содержат исчерпывающую информацию, оформлены и изложены в соответствии с установленными требованиями. Материал изложен грамотно, последовательно, наглядно иллюстрирован. Замечаний по автореферату нет.

Заключение.

Диссертационное исследование Шуваева Антона Николаевича «Клеточные и молекулярные механизмы развития полиглутаминовых атаксий и патогенетические принципы их коррекции», представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям «патологическая физиология» (3.3.3), клеточная биология (1.5.22), является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научно-исследовательском уровне, в которой на основании полученных автором фундаментальных данных сформулированы и разработаны положения, совокупность которых можно расценивать как принципиально новое решение актуальной для патологической физиологии и клеточной биологии проблемы по установлению клеточных и молекулярных механизмов нейродегенерации при развитии полиглутаминовых атаксий.

По актуальности темы, научной новизне, степени обоснованности научных положений, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов представленная диссертация полностью соответствует квалификационным

критериям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (с изменениями и дополнениями от 21.04.2016г №335), предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор - Шуваев Антон Николаевич – заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям «патологическая физиология» (3.3.3), «клеточная биология» (1.5.22).

Рецензент

Профессор кафедры патологической физиологии и иммунологии федерального государственного образовательного бюджетного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России,

доктор медицинских наук, доцент

специальность 14.03.03 -

патологическая физиология

С.А. Лукина

1 марта 2024 г.

426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д.281

ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава РФ

Телефон (3412) 48-55-86 (139) e-mail: saluk@mail.ru

Подпись Лукиной С.А. заверяю.

Начальник отдела кадров

ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава РФ



Л.Ф. Крутой И.Мясникова