

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Попугаевой Елены Александровны «Фармакологическая коррекция кальциевой дисрегуляции в нейронах гиппокампа – новый подход к лечению болезни Альцгеймера», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 14.03.06 – «фармакология, клиническая фармакология», 03.03.01 – «физиология»

Диссертация Елены Александровны Попугаевой посвящена изучению новых механизмов кальций-зависимых путей регуляции нейрональной активности при экспериментальной болезни Альцгеймера с целью идентификации перспективных молекул-мишеней для фармакотерапии нейродегенерации. Несмотря на то, что нейродегенерация альцгеймеровского типа остается в фокусе исследований в течение нескольких десятилетий, по-прежнему многие звенья патогенеза этого заболевания остаются не расшифрованными. Особый интерес в этом контексте представляет роль нарушений кальциевого гомеостаза в нейронах в развитии aberrантной нейропластичности. Недавняя актуализация значимости кальций-опосредованных механизмов в развитии болезни Альцгеймера существенно дополнила взгляды на ее патогенез, ранее базирующиеся преимущественно на нейротоксических эффектах бета-амилоида. Кроме того, такая современная интерпретация клеточно-молекулярных механизмов развития болезни Альцгеймера расширила возможности для разработки принципиально новых методов фармакотерапии. С учетом этого, диссертация Е.А. Попугаевой, несомненно, является актуальным и перспективным исследованием.

В фокусе работы – синаптическая пластичность, ассоциированная с работой шипикового аппарата дендритов. В частности, автор исследовал неселективные катионные каналы TRPC6, чья активность определяется состоянием внутриклеточных кальциевых депо и чья экспрессия в шипиках гиппокампальных нейронов важна для механизмов нейропластичности при обучении и запоминании. С использованием фармакологических и генетических моделей болезни Альцгеймера на экспериментальных животных

и современных методов исследования (двухфотонная и конфокальная визуализация клеток, методы молекулярной генетики, клеточной биологии, иммуноцитохимии, иммуногистохимии, иммуноблоттинга, нейроповеденческое тестирование, биоинформатический анализ, фармакологическая модуляция, клеточная электрофизиология) Е.А. Попугаевой получены новые данные о роли кальциевого дисбаланса, обусловленного нарушением функционирования внутриклеточных кальциевых депо и TRPC6 каналов, в развитии и прогрессировании амилоидной токсичности, дестабилизации синапсов, продемонстрированы принципиально новые подходы к фармакологической коррекции с использованием TRPC6 каналов в качестве мишеней для новых лекарственных кандидатов. В рамках диссертационного исследования разработана интересная клеточная модель низкой амилоидной токсичности, в которой изучены ключевые параметры кальциевого гомеостаза нейронов и морфологии дендритных шипиков. Такая модель позволяет изучать механизмы формирования и повреждения шипикового аппарата, а также оценивать эффекты бета-амилоида, действующего в диапазоне от физиологических до супрафизиологических доз, что является весьма актуальным на ранних этапах развития нейродегенерации альцгеймеровского типа. В этой модели автором впервые продемонстрировано, что нейротоксическое действие амилоида и ассоциированное с этим повреждение дендритных шипиков обусловлены нарушением экспрессии STIM2 и CaMKII, тогда как гиперэкспрессия STIM1 защищает шипиковый аппарат нейронов от токсического эффекта амилоида в низкой концентрации. Эти данные подтверждены автором в модели *in vivo*, что обосновывает использование депо-управляемых кальциевых каналов в качестве молекулярных мишеней для терапии нейродегенерации и снижения выраженности последствий токсического действия бета-амилоида в ткани головного мозга. Автором протестированы несколько оригинальных молекул в качестве нейропротекторов, целевым образом влияющих на механизмы депо-

управляемого входа кальция в клетки. Комплексный подход, включающий в себя биоинформатический анализ, скрининг эффектов *in vitro* и *in vivo*, позволил отобрать лидирующие соединения, которые позитивно влияют на механизмы депо-управляемого входа кальция в клетки, морфологию шипикового аппарата дендритов, процессы синаптической пластичности и восстанавливают дефицит инициации долговременной потенциации в гиппокампе.

В целом, результаты этого масштабного исследования позволили автору получить убедительные доказательства справедливости гипотезы о ключевой роли дисрегуляции кальциевого гомеостаза в нейронах при развитии хронической нейродегенерации и обосновать возможности применения модуляторов активности TRPC6 каналов для разработки новой фармакологической стратегии при болезни Альцгеймера. Результаты работы опубликованы в ведущих профильных журналах, преимущественно международных, защищены патентом, представлены на российских и международных конференциях. В связи с этим считаю, что цель работы достигнута в полном объеме, все заявленные задачи решены, полученные результаты соответствуют мировому уровню в данной области физиологии, фармакологии и нейробиологии.

Автореферат написан логично, хорошо иллюстрирован. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Судя по автореферату, считаю, что диссертация Попугаевой Елены Александровны «Фармакологическая коррекция кальциевой дисрегуляции в нейронах гиппокампа – новый подход к лечению болезни Альцгеймера», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной проблемы фармакологии и физиологии – изучения механизмов синаптической пластичности, поиск новых мишеней и лекарств-кандидатов для ее коррекции. По новизне, научной и практической ценности полученных результатов, перспективам их практического

применения диссертация полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168 с изменениями от 26 мая 2020 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор – Попугаева Елена Александровна - заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальностям 14.03.06 – «фармакология, клиническая фармакология», 03.03.01 – «физиология».

Главный научный сотрудник и заведующий  
Лабораторией экспериментальной нейробиологии  
Отдела исследований мозга  
Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения «Научный центр неврологии»,  
доктор медицинских наук  
(14.03.03 – патологическая физиология),  
профессор

Алла Борисовна Салмина

Россия, 125367, г. Москва,  
Волоколамское шоссе, д.80,  
Тел. +7(495)9170999; E-mail: [allasalmina@mail.ru](mailto:allasalmina@mail.ru)



Подпись доктора медицинских наук профессора Салминой А.Б. удостоверяю:

Учёный секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук

Анна Николаевна Евдокименко

« 30 » августа 2021 г.