

О Т З Ы В

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)  
и 03.03.01 (физиология)

Ознакомление с авторефератом позволяет заключить, что диссертационная работа Е.А. Попугаевой полностью соответствует отрасли наук «биологические науки» и заявленным научным специальностям 14.03.06 (фармакология, клиническая фармакология) и 03.03.01 (физиология).

Тема диссертации более чем актуальна, так как до сих пор, несмотря на очевидные успехи в исследовании генетических и эпигенетических факторов, этиологии возникновения и развития болезни Альцгеймера, нет надёжных фармпрепаратов для лечения, обращения вспять или хотя бы замедления развития этого нейродегенеративного заболевания. Ситуация осложняется известной мультифакторностью болезни и требует новых подходов в исследовании молекулярных процессов, ведущих к изменениям морфологии и физиологических функций нейронов.

Этот новый подход в значительной степени реализован в диссертационной работе Елены Александровны, которая при определении направленности работы заново переосмыслила известные данные о наметившейся взаимосвязи нарушений кальциевого гомеостаза, деменции и нейрохимических и морфологических изменений нейронов (в особенности количества и морфологии дендритных шипиков). Это дало ей возможность экспериментально детализировать роль определённых (среди их множества) кальциевых каналов в нормальном и патологическом функционировании нейронов и искать способы их регуляции с целью получить перспективные фармакологические препараты терапевтического действия.

В ходе работы диссертантом создана модель низкой амилоидной токсичности, позволившая экспериментально исследовать факторы, влияющие на благополучие синаптических контактов и, возможно, предшествующие накоплению  $\beta$ -амилоида. Автором установлено в опытах *in vitro* на культурах нейронов гиппокампа и *in*

vivo, в опытах на трансгенных мышах, что состояние нейронального депо-управляемого входа кальция (нДУВК) критично для поддержания количества и структуры грибовидных дендритных шипиков в нейронах гиппокампа. Это не просто согласуется с известными данными о роли нДУВК как уникального клеточного механизма, обеспечивающего кальциевый гомеостаз, но является мощным шагом вперёд, сопрягающим кальциевый гомеостаз с состоянием синаптических контактов в норме и патологии.

Далее Еленой Александровной было доказано, что положительная модуляция депо-управляемых каналов обеспечивает защиту нейронов гиппокампа. Эта положительная модуляция обеспечивается каналом плазматической мембраны 6-го типа с транзиторным рецепторным потенциалом (TRPC6). И это позволило ей осуществить поиск химических соединений, модулирующих TRPC6-нДУВК сигнальный путь и определить несколько базовых соединений, потенциально способных к терапевтическому действию и являющихся основой для создания новых модификаций.

Таким образом, можно с уверенностью констатировать, что Е.А. Попугаевой в ходе работы удалось не только прояснить фундаментальные механизмы, лежащие в основе межнейронных взаимодействий, но и выявить фармакологическую мишень, регуляция которой способна обеспечить терапевтический эффект в болезни Альцгеймера.

Диссертационная работа успешно выдержала экспертизу со стороны широких научных кругов. Её содержание отражено в 14 статьях в рецензируемых журналах, реферируемых в международных базах данных, из которых половина входит в 1-й квартиль, ещё в 4-х статьях в рецензируемых журналах из базы РИНЦ, в главе важной монографии и в 15 тезисах докладов на престижных отечественных и зарубежных научных конференциях. По материалам работы получен патент РФ.

Моё замечание относится скорее не к сущности работы, но лишь к представлению разработанной модели низкой амилоидной токсичности. Хотелось бы знать, чем обеспечивается, как определяется и как тестируется низкая токсичность. Кроме того, необходимо было бы иметь обоснование адекватности модели заболеванию. Возможно, это есть в тексте диссертации, а в автореферате автор ограничен «прокрустовым ложем» объёма. В целом же автореферат отражает огромный объём выполненной диссертантом работы и высокую квалификацию автора. Вынесенные на защиту положения доказаны, выводы адекватно отражают

приведённые в автореферате результаты экспериментальных исследований. Изложенный в автореферате материал с полным основанием позволяет считать, что к защите представлено логически завершённое исследование, приведшее к решению важной научной проблемы, существенной для понимания и регулирования процессов в нейронах головного мозга, связанных с болезнью Альцгеймера.

Всё сказанное позволяет заключить, что диссертация Е.А. Попугаевой «Фармакологическая коррекция кальциевой дисрегуляции в нейронах гиппокампа – новый подход к лечению болезни Альцгеймера» удовлетворяет требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (пункты 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.), а её автор, Елена Александровна Попугаева, заслуживает присуждения ей учёной степени **доктора биологических наук** по специальностям 14.03.06 (фармакология, клиническая фармакология) и 03.03.01 (физиология)

Тимковский Андрей Леонидович  
доктор физико-математических наук  
(специальность 03.01.02 – биофизика),  
старший научный сотрудник,  
заведующий лабораторией биополимеров

3 октября 2021 г.

Научно-исследовательский центр «Курчатовский институт»  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова»,  
Отделение молекулярной и радиационной биофизики  
188300, Ленинградская обл., г. Гатчина, мкр Орлова Роща, 1, ФГБУ «ПИАФ»  
тел. (813)714-6093  
e-mail: [altim1938@yandex.ru](mailto:altim1938@yandex.ru)

Подпись руки Тимковского  
ЗАВЕРЯЮ  
НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА КАДРОВ ЗИНОВЬЕВА А.

06. 10. 2021

