

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Градинарь Марии Михайловны
на тему: «Нейропротекторная роль гликопротеина-Р и его
функционирование при экспериментальном паркинсоническом синдроме»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 1.5.4. Биохимия

Гликопротеин-Р (Pgp) представляет собой АТФ-зависимый трансмембранный белок, который играет ключевую роль в блокировании проникновения в клетки широкого спектра эндогенных и экзогенных соединений, являющихся его субстратами. Располагаясь в эндотелиальных клетках гематоэнцефалического барьера, он удаляет субстраты из паренхимы мозга и ограничивает их поступление в центральную нервную систему. Несмотря на активные исследования, биохимические механизмы регуляции и биологическая роль этого белка остаются предметом научного интереса. Болезнь Паркинсона – тяжелое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся двигательными дисфункциями и когнитивными нарушениями. По данным ВОЗ, свыше 6 млн людей в мире страдают этим заболеванием, его распространенность продолжает расти, а существующие методы терапии демонстрируют ограниченную эффективность. Дисфункция транспортных белков, включая гликопротеин-Р, ассоциирована с рядом нейродегенеративных заболеваний, что подчеркивает необходимость изучения роли гликопротеина-Р при паркинсонизме, и делает данное исследование особенно актуальным. Тема диссертационной работы Градинарь М.М., в которой раскрываются особенности функционирования гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере при экспериментальном паркинсоническом синдроме, имеет большое значение для развития фундаментальных представлений о молекулярных механизмах регуляции белка-транспортера при нейродегенерации.

Научная новизна исследования заключается в комплексном анализе функционирования гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере при экспериментальном паркинсоническом синдроме, индуцированном ротеноном. В ходе работы были получены уникальные результаты, которые вносят значительный

вклад в понимание молекулярных механизмов, связанных с развитием нейродегенеративного процесса. Впервые было обнаружено, что при токсическом паркинсонизме наблюдается усиление экспрессии гена *mdr1a*, что связано с активацией транскрипционного фактора Nrf2. В то же время уровень и локализация белка гликопротеина-P в тканях головного мозга остаются неизменными. Исследование выявило, что в условиях экспериментального паркинсонизма проницаемость гематоэнцефалического барьера возрастает вследствие уменьшения количества белков, отвечающих за плотные межклеточные контакты: ZO-1, окклюдина, E-кадгерина. Показано, что предварительная индукция Pgp в головном мозге с помощью рифампицина снижает тяжесть проявления паркинсонизма. Автором разработана и апробирована методика для количественного анализа ротенона в мозговой ткани крыс.

Практическая значимость результатов диссертационной работы Градинарь М.М., состоит, в том, что профилактическая индукция гликопротеина-P способствует уменьшению проявлений симптомов паркинсонизма. Это открывает перспективы для разработки новой стратегии профилактики и лечения паркинсонизма, вызванного воздействием нейротоксинов.

Научные положения и практические рекомендации основаны на изучении и анализе достаточного объема материала. Методы исследования (количественные специфичные биохимические, иммуногистохимические методы) полностью соответствуют поставленным задачам. Степень достоверности результатов подтверждается использованием общепринятых методов исследования, а также современными способами статистической обработки полученного материала согласно требованиям медико-биологической статистики. Выводы аргументированы и вытекают из результатов проведенного исследования.

Заключение. По актуальности темы исследования, научной новизне и практической значимости результатов диссертационная работа Градинарь М.М. на тему «Нейропротекторная роль гликопротеина-P и его функционирование при экспериментальном паркинсоническом синдроме», является самостоятельным научно-квалификационным трудом, содержащим решение важной научной проблемы раскрытия молекулярных механизмов регуляции и функционирования

гликопротеина-R в гематоэнцефалическом барьере при экспериментальном паркинсоническом синдроме и оценке возможностей его индукции для предотвращения развития токсического паркинсонизма, что имеет большое значение для биохимии транспортных белков. Диссертация Градинарь М.М. по своему содержанию соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертационным работам, а ее автор Градинарь Мария Михайловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Заведующая лабораторией экспериментальной
и трансляционной нейробиологии
Института мозга
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения
«Научный центр неврологии»
доктор медицинских наук, доцент

Колотьева
Наталья Александровна

Россия, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.80,
Тел. +7(495)9170999; e-mail: kolotyeva.n@yandex.ru

Подпись доктора медицинских наук, доцента Колотьевой Н.А. удостоверяю:
Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Научный центр неврологии», старший научный сотрудник, кандидат
медицинских наук



Дмитрий Владимирович Сергеев

«24» 03 2025 г.