

Отзыв ст.н.сотр. Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук (ИЭФБ РАН) Большакова К.В. на автореферат диссертации

Закирьяновой Гузалии Фаритовны «Механизмы действия 25-гидроксихолестерина и олесоксима на синаптическую передачу нервно-мышечном соединении мышцы», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Работа посвящена характеристике эффектов и выяснению механизмов действия 2 производных холестерина – 25-гидроксихолестерина и олесоксима на нервно-мышечную передачу на примере диафрагмального нервно-мышечного соединения мышцы. 25-гидроксихолестерин является естественным метаболитом холестерина, уровень которого повышается при воспалительных реакциях. Олесоксим является синтетическим препаратом, модулирующим работу митохондриальной транзиторной поры, активация которой приводит к гибели клетки как по механизму апоптоза, так и некроза и используемым при смягчении последствий таких нейродегенеративных заболеваний как спинальная мышечная атрофия. Эффекты, выявляемые при аппликации данных соединений, показывают еще один контур регуляции работы нервно-мышечного синапса, активно задействованный в том числе в патогенезе.

Основными критериями, по которым автор оценивает влияние применяемых препаратов на нервно-мышечное соединение, являются электрофизиологическая регистрация амплитуды ПКП, а также регистрация уменьшения флуоресценции меченых синаптических везикул, как критерий экзоцитоза. Для выявления каскадов, опосредующих эффекты производных холестерина, автор использует фармакологический подход, применяя избирательные антагонисты тех или иных сигнальных путей, а также морфологическую регистрацию избирательных флуоресцентных красителей. Оба метода являются адекватными поставленным задачам.

Полученные результаты отражены в выводах, основными из которых являются:

- разнонаправленное влияние 25ГХ на нервно-мышечную передачу (низкие концентрации подавляют, а высокие усиливают секрецию медиатора), зависимое от LX рецепторов и запускающее описанный автором внутриклеточный каскад (повышение концентрации Ca, активация ФЛ-С, ПК-С, увеличение продукции активных форм кислорода);

- возможность облегчения симптомов повреждения нервно-мышечного соединения на ранних стадиях в модели БАС у SOD-мышей при применении 25-ГХ;

- описание механизма подавления мобилизации синаптических везикул олесоксимом через активацию хлорных каналов VDAC, независимым от каналов данного типа митохондрий.

Выполненная работа велика по объему экспериментального материала, что хорошо иллюстрируется количеством опубликованных автором статей – их 11. Работа прошла апробацию на 9 конференциях. К достоинству работы можно отнести суммарную диаграмму вовлечения различных внутриклеточных каскадов, опосредующих эффекты исследуемых веществ на нервно-мышечное

соединение. Однако, данная диаграмма как узконаправленный фонарик высвечивает в темной комнате только изученные автором каскады не все из которых являются классическими.

Амбициозность задачи автора состоит в попытке описать механизм действия метаболитов холестерина в целостной системе с большим количеством участников. Это приводит к некоторым замечаниям. Например, известно множество рецепторов, с которыми связываются метаболиты холестерина. К ним помимо LX рецепторов относятся Toll-like рецепторы, хемокиновые рецепторы C-X-C, орфанные рецепторы ретиноевой кислоты ROR- γ t, STING и пр. При этом автор использовал только антагонисты LX и NMDA рецепторов для проверки опосредуемости эффектов 25-ГХ на нервно-мышечное соединение, не сделав оговорок о причинах исключения прочих потенциальных участников из рассмотрения.

Аналогичное замечание возникает и ко второй части работы, где автор рассматривает механизмы эффектов олесоксима. Большая часть каналов VDAC, с которыми автор связывает протекторное действие олесоксима, располагаются на внешней мембране митохондрий, а не на плазматической мембране. VDAC каналы плазматической мембраны гораздо менее изучены и не являются классической мишенью олесоксима. VDAC каналы внешней митохондриальной мембраны являются макрорегулятором клеточного метаболизма, отвечающим за транспорт компонентов цикла Кребса, АТФ/АДФ, неорганического фосфата и задающего баланс между гликолизом и окислительным фосфорилированием. Активация митохондриальных VDAC каналов приводит к усилению окислительного фосфорилирования, гиперполяризации митохондрий, окислительному стрессу, сопровождающимся усилением продукции ROS (реактивных форм кислорода). Вся совокупность вызываемых модуляцией активности данных каналов перестроек клеточного метаболизма и сигналинга будет оказывать влияние на практически все аспекты функционирования клетки. Ингибирование данного канала не должно влиять напрямую на продукцию активных форм кислорода, вызванную ротеноном, который блокирует исполнительный элемент окислительного фосфорилирования – комплекс I электрон-транспортной цепи (ЭТЦ). Ингибирование данного канала должно косвенно, через уменьшение количества субстрата ЭТЦ снижать количество активных форм кислорода при этом данный эффект должен быть отставленным.

Данная регуляция еще более сложна, поскольку канал VDAC является одной из субъединиц транзитной поры митохондрии, являющейся сложным многокомпонентным комплексом, часть субъединиц которого находится на внешней митохондриальной мембране, а часть на внутренней. Активация транзитной поры приводит к падению электроосмотического градиента, нарушению транспортной функции митохондриальной мембраны и гибели клетки. Именно с ингибированием транзитной поры связаны классические представления о протекторном действии олесоксима. Полученные автором данные в этой части работы интересные и значимые, но на мой взгляд ставят больше вопросов и требуют дальнейшего изучения.

Обратной стороной большого объема материала служит также сложность с его структурированием. Так многие моменты изложены недостаточно четко. Например, первая же фраза результатов «апликация 25ГХ (0.1 и 1мкМ) не приводила к изменению параметров МПКП и ПКП (при частоте стимуляции

0.2Гц) за исключением уменьшения частоты МПКП при действии 25ГХ в концентрации 10мкМ» запутывает. Автор говорит о 2 концентрациях, затем делает уточнение про частоту стимуляции, а потом перескакивает на третью концентрацию, где эффект действия вещества другой.

Сами сделанные выводы зачастую излагаются противоречиво. Так из рис. 1 можно сделать вывод, что низкие концентрации 25-ГХ (0.1мкМ) при частоте стимуляции 20Гц ингибируют нервно-мышечную передачу (по критерию уменьшения квантового состава), а высокие (1 и 10мкМ) ее потенцируют. Об этом сказано в заключении (стр. 21). Но вывод 1 (стр. 22) изложен обратным образом «25ГХ ... в низких концентрациях потенцирует, а в высоких угнетает секрецию нейромедиатора и экзоцитоз ...». Схожее противоречие видно на рис. 2Б, где согласно подписи, размывание окрашивания LХβ видно в контроле, а сигнал после обработки метил-циклодекстрином не отличим от контроля.

Исходя из морфометрической шкалы при иммуногистохимическом окрашивании нервно-мышечного препарата (рис. 2В и 10Г), не очевидна локализация окрашиваемых мишеней.

К автореферату имеются и незначительные замечания. Например, в нем отсутствует список сокращений (αБТ, ХТ-Б нерасшифрованы)

По работе возникли следующие вопросы:

- большая часть эффектов веществ и контроли сняты при частоте стимуляции 20 Гц, где даже в контроле наблюдается падения амплитуд ПКП. Низкочастотная стимуляция (0.2 Гц) упоминается только в начале автореферата и изучаемые вещества практически не оказывают влияния на нервно-мышечную передачу при данной частоте. При этом частота дыхания мышцы составляет около 4-5Гц. Таким образом, частота стимуляции мышцы далека от физиологической. Как Вы полагаете, сохранятся ли полученные закономерности при физиологических частотах стимуляции данного нервно-мышечного синапса?

- Классические LХ рецепторы являются ядерными рецепторами, связывающимися со специфическими последовательностями ДНК и регулирующими таким образом активность множества генов. Все сигнальные каскады, опосредующие эффекты 25-ГХ автор начинает с плазматических LХ-рецепторов. Насколько корректным при этом исключать эффекты классических ядерных LХ рецепторов и что известно об эффектах оксистеролов, опосредуемых ими?

- автор изучает эффекты и механизмы действия 25-ГХ. При этом оксистеролов множество и их эффекты изучены. Как соотносятся эффекты/механизмы действия 25-ГХ с эффектами, например 24-ГХ или другими гидроксистеролами, а также в чем специфичность 25-ГХ как лиганда и физиологически-активного вещества?

- в чем состоит физиологический смысл влияния воспалительных оксистеролов на нервно-мышечную передачу и почему подавление нервно-мышечной передачи является протекторным в модели бокового-амиотрифного склероза, где повреждение нервно-мышечной передачи является основным эффектом?


Приводимые недостатки, проистекают из большого объема экспериментальных данных, амбициозности поставленных задач. Также,

полагаю, что многие замечания являются следствием ограниченности автореферата и не встречаются в тексте диссертации.

Диссертационная работа полностью соответствует пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (ред. от 11 сентября 2021 г.), а ее автор, Закирьянова Гузалия Фаритовна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.2 - биофизика и 1.5.5 – физиология человека и животных.

К.б.н., ст.н. сотрудник лаборатории биофизики синаптических процессов
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института
эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской
академии наук (ИЭФБ РАН)

Большаков Константин Викторович



Адрес: 194223, Россия, г. Санкт-Петербург, проспект Тореза, д. 44
Тел.: +7(812)383-99-41, e-mail: k.bolshakov@biotechnologies.ru



Подпись, руки
достоверяю
ва, канцелярней
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института эволюционной
физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской академии наук

K.V. Bolshakov

G.T. Anisimov

25.05.2022

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Закирьяновой Гузалии Фаритовной «Механизмы действия 25-гидроксихолестерина и олесоксима на синаптическую передачу в нервно-мышечном соединении мышцы», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.2 - биофизика и 1.5.5 – физиология человека и животных (биологические науки)

Диссертационное исследование посвящено изучению эффектов и механизмов действия двух производных холестерина (25-гидроксихолестерина и олесоксима) на синаптическую передачу в нервно-мышечном соединении мышцы

Диссертант четко формулирует цель и задачи исследования, адекватно задачам использует современные методические подходы. В работе успешно применяются электрофизиологические (микроэлектродные внутриклеточные отведения от мышечных волокон) и конфокальная микроскопия. Применение нескольких методов позволило оценить взаимосвязанные аспекты синаптической передачи. Например, были получены новые данные, расширяющие представление о влиянии производных холестерина, 25ГХ и олесоксима, на синаптическую передачу в нервно-мышечном соединении (НМС). Впервые было обнаружено, что 25-гидроксихолестерин (эндогенный гидроксистерин) способен усиливать мобилизацию синаптических везикул и последующий экзоцитоз, а полученный синтетическим способом олесоксим, наоборот, ограничивает этот процесс.

Использование комплекса современных методов, обширный объем экспериментальных данных, корректная статистическая обработка данных и их наглядное и очень качественное представление позволяют говорить о научной достоверности и надежности результатов. По результатам работы опубликовано 11 статей в ведущих международных журналах, при этом большая часть в журналах 1-го квартиля, что в свою очередь подчеркивает высокое качество и новизну полученных результатов. Работа прошла апробацию также на нескольких научных конференциях.

Следует подчеркнуть, что результаты работы Закирьяновой Гузалии Фаритовной вносят вклад в концепцию о производных холестерина, как мощных регуляторов физиологических процессов.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований полностью соответствует критериям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (ред. от 11 сентября 2021 г.), а ее автор, Закирьянова Гузалия Фаритовна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.2 - биофизика и 1.5.5 – физиология человека и животных.

доктор биологических наук,
заведующий лабораторией молекулярных
механизмов нейронных взаимодействий
института эволюционной физиологии и
биохимии им. И.М. Сеченова РАН

Зайцев Алексей Васильевич,

194223, Россия, г. Санкт-Петербург,
проспект Тореза, д. 44
aleksey.zaitsev@mail.ru
Тел: 8(812) 552-3058



Зайцева А.В.
Зайцев Алексей Васильевич
24.05.2022

ОТЗЫВ

на автореферат Закирьяновой Гузалии Фаритовны

«Механизмы действия 25-гидроксихолестерина и олесоксима на синаптическую передачу в нервно-мышечном соединении мышцы» на соискание
ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.2. –
биофизика, 1.5.5. – физиология человека и животных

Диссертационная работа Закирьяновой Гузалии Фаритовны лежит в русле актуальной и разрабатываемой во многих областях физиологии проблеме – изучению регулирующего или модифицирующего действия метаболитов, а также синтетических производных ключевых молекул обмена веществ на функции различных органов. В работе Г.Ф. Закирьяновой рассматриваются отдельные холестерин-подобные молекулы: 25-гидроксихолестерин и синтетическое производное холестерина – олесоксим. Указывая на высокую чувствительность многих процессов к изменению в мембранном холестерине, а также описывая факты, которые указывают на усиление синтеза производных холестерина при различного рода дисфункциях, автор четко и понятно формулирует цель и задачи диссертационного исследования – изучение эффектов и механизмов действия двух производных холестерина (25-гидроксихолестерина и олесоксима) на синаптическую передачу в нервно-мышечном соединении мышцы.

Для решения поставленных целей были привлечены методы, которые дают возможность оценить физиологические, клеточные и молекулярные стороны изучаемого процесса, использованы методические подходы по их визуализации, а также проведен анализ сигнальных путей их реализации. Достоверность результатов не вызывает сомнения, так как был использован широкий спектр взаимодополняющих методов, проведена корректная статистическая обработка результатов и выполнен их глубокий анализ. Материал в автореферате хорошо изложен и проиллюстрирован.

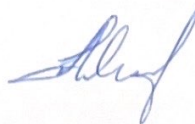
В работе Г.Ф. Закирьяновой обнаружены существенные экспериментальные факты, доказывающие модуляцию оксистеринами нервно-мышечной передачи в диафрагме мышцы. К приоритетным данным можно отнести тот факт, что 25-гидроксихолестерин способен усиливать мобилизацию синаптических везикул и их

последующий экзоцитоз. Впервые показано, что потенцирующий эффект 25-гидроксихолестерина на мобилизацию синаптических везикул и их последующий экзоцитоз зависят от активации мембранных LX-рецепторов с дальнейшим запуском сигнального пути рецептор эстрогена α /Gi-белок/ $\beta\gamma$ -димер G-белка/фосфолипаза C/ Ca^{2+} /протеинкиназа C. Это заключение сделано на основе анализа электрофизиологических параметров потенциалов концевой пластинки, оценки параметров кинетики экзоцитоза, выяснения роли различных рецепторов и их локализации, а также роли ионов кальция в реализации действия этого соединения. Таким образом, те выводы, которые сделаны на основе полученных фактов, базируются на комплексном физиологическом и биофизическом анализе исследуемых процессов. Это наиболее сильная сторона представленной работы. Теоретическая значимость данной работы, которая сконцентрирована всего в одной фразе о том, что производные холестерина могут являться мощными регуляторами нервно-мышечной передачи, а шире физиологических процессов, имеет очень важное значение для анализа физиологических процессов в организме.

Диссертационная работа «Механизмы действия 25-гидроксихолестерина и олесоксима на синаптическую передачу в нервно-мышечном соединении мышцы» является интересным комплексным исследованием и полностью соответствует пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (ред. от 11 сентября 2021 г.). Автор работы – Закирьянова Гузалия Фаритовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.2. – биофизика, 1.5.5. – физиология человека и животных.

Заведующий кафедрой Общей физиологии
Санкт-Петербургского государственного университета
профессор, д.б.н.

А.Г. Марков
10.05.2022



199034, Россия, Санкт-Петербург,
Университетская набережная, д. 7–9.
Тел.: 8 (812) 328-20-00
e-mail: markov_51@mail.ru



Гузалия Фаритовна
10.05.2022

10.05.2022

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Закирьяновой Гузалии Фаритовной
«Механизмы действия 25-гидроксихолестерина и олесоксима на синаптическую передачу
в нервно-мышечном соединении мышцы», представленной на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальностям 1.5.2 - биофизика и 1.5.5 – физиология
человека и животных (биологические науки)

После ознакомления с работой соискателя Закирьяновой Г.Ф. сложилось положительное впечатление. Нервно-мышечный синапс имеет неотъемлемое функциональное значение в сигналинге между нервной тканью и мышцей. Для модулирования этого взаимодействия применяются фармакологические вещества, одним из которых в перспективе могут выступать метаболиты холестерина, поскольку многие оксистеринны влияют на иммунную систему, метаболизм и т.д., усиленно вырабатываются при различных болезнях мышц, но мало данных об их эффектах на нервно-мышечную передачу. Следовательно, изучение их влияния на нейротрансмиссию имеет колоссальную актуальность в нынешнее время. В связи с этим работа по исследованию таких оксистериннов, как 25-гидроксихолестерин и олесоксим, открывает возможности для лучшего понимания синаптических процессов в скелетной мышце.

В диссертационной работе были получены результаты, подтверждающие гипотезу о модулирующей роли 25-гидроксихолестерина и олесоксима. Благодаря работе соискателя были раскрыты новые пути сигнализации: участие X-рецепторов печени и хлорного транспорта в синаптической передаче мышечной терминали. По литературным данным олесоксим используется как нейропротектор при нейродегенеративных заболеваниях, следовательно, оксистеринны способны корректировать течение подобных заболеваний. Подтверждением тому являются результаты диссертации о положительном эффекте 25-гидроксихолестерина на свойства мембран при боковом амиотрофическом склерозе. Выше перечисленные основные результаты говорят о важном прикладном и фундаментальном значении дериватов холестерина.

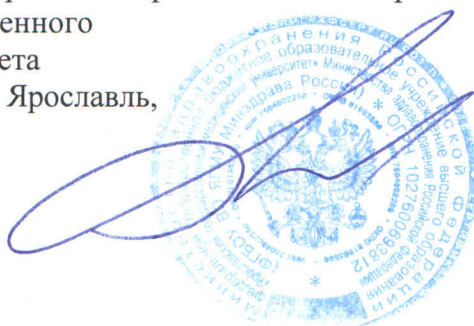
В работе используется целый ряд методических подходов, получен большой объем экспериментального материала, что, несомненно, указывает на достоверность полученных данных. К тому же по материалам диссертационной работы были опубликованы 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК.

Полученные диссертантом результаты являются основанием для дальнейшего исследования оксистериннов в областях биофизики и физиологии, также могут использоваться для создания терапевтических подходов для коррекции мышечных болезней.

Таким образом, диссертационная работа полностью соответствует пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (ред. от 11 сентября 2021 г.), а ее автор, Закирьянова Гузалия Фаритовна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.2 - биофизика и 1.5.5 – физиология человека и животных.

Доктор медицинских наук,
проректор по НИР
заведующий кафедрой нормальной физиологии с биофизикой
Ярославского государственного
медицинского университета
Адрес: 150000, Россия, г. Ярославль,
ул. Революционная, д.5,
Тел: +7 (4852) 30-57-63
e-mail: mppm@yuma.ac.ru

11.05.2022



Маслюков Петр Михайлович

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Закирьяновой Гузалии Фаритовной
«Механизмы действия 25-гидроксихолестерина и олесоксима на синаптическую передачу
в нервно-мышечном соединении мышцы», представленной на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальностям 1.5.2 - биофизика и 1.5.5 – физиология
человека и животных (биологические науки)

Диссертация Гузалии Фаритовны Закирьяновой посвящена изучению механизмов действия двух производных холестерина 25-гидроксихолестерина (25ГХ) и олесоксима на синаптическую передачу в нервно-мышечном соединении мышцы. Эти холестерин-подобные молекулы являются модуляторами нейротрансмиссии. Важно отметить, эндогенную природу 25ГХ, который в наномолярных концентрациях присутствует в нейрональных тканях, причем его уровень значительно возрастает при воспалении. Также представляет интерес исследование физиологической функции синтетического производного холестерина – олесоксима (4-холестен-3-он оксим), поскольку в ряде моделей нейродегенеративных заболеваний он проявляет нейропротекторные свойства. Это указывает на актуальность и важность проводимого исследования для фундаментальной науки (физиологии) и для перспективности применения полученных результатов в практической медицине.

Автором работы получен ряд очень интересных результатов. В первую очередь это относится к тому, что обнаружено протективное действие 25ГХ при исследовании модели бокового амиотрофического склероза, что позволило сделать важнейший вывод о том, что указанный агент является не только модулятором нервно-мышечной передачи, но и способствует поддержанию структурных свойств нервно-мышечного синапса. Другим важнейшим результатом стало обнаружение нейропротекторных свойств олесоксима, который способен модулировать нейротрансмиссию, подавляя негативные проявления экзцитотоксичности, что позволило автору выдвинуть гипотезу о новом механизме пресинаптического ингибирования, основанного на изменении анионной проницаемости мембраны.

Результаты диссертации прекрасно опубликованы в 11 статьях высокорейтинговых научных журналах, входящих в международные базы цитирования. Результаты исследования также представлены в 9 тезисах докладов на российских и международных конференциях. Публикации отражают все основные результаты, представленные в диссертационной работе.

На основании материалов диссертации и публикаций можно сделать заключение, что диссертационная работа на тему «Механизмы действия 25-гидроксихолестерина и олесоксима на синаптическую передачу в нервно-мышечном соединении мышцы» Закирьяновой Гузалии Фаритовной полностью соответствует критериям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (ред. от 11 сентября 2021 г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.2 - биофизика и 1.5.5 – физиология человека и животных.

Крылов Борис Владимирович,
доктор биологических наук,
профессор, заведующий лабораторией физиологии
возбудимых мембран
Института физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.5
тел. (812) 328-07-01, e-mail: krylovbv@yandex.ru

19.05.2022



Handwritten signature of the reviewer, likely B. V. Krylov.

Крылова Б.В.

Doc/Соловьев О.В.

ОТЗЫВ


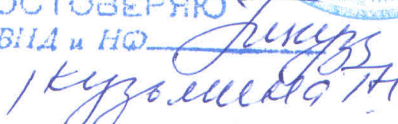
на автореферат диссертации Закирьяновой Гузалии Фаритовны
«Механизмы действия 25-гидроксихолестерина и олесоксима на синаптическую передачу
в нервно-мышечном соединении мышцы», представленной на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальностям 1.5.2 - биофизика и 1.5.5 – физиология
человека и животных (биологические науки)

Изучение роли холестерина и его окисленных форм в нейротрансмиссии является одним из новых и, несомненно, актуальных направлений нейробиологии. Появляются данные о разнообразных эффектах и механизмах действия оксистеринов как в нервно-мышечной передаче, так и в других системах организма. В диссертационной работе Закирьяновой Г.Ф. представлены экспериментальные данные о влиянии двух оксистеринов, 25-гидроксихолестерина (25ГХ) и олесоксима, на синаптическую передачу. 25-гидроксихолестерин вырабатывается эндогенно и его уровень повышается в ходе иммунного ответа. Олесоксим получен синтетическим способом в ходе скрининга нейропротекторов. В работе показано, что эти оксистерины оказывают разнонаправленные эффекты, осуществляемые с участием разных механизмов. 25-гидроксихолестерин усиливает рециклирование синаптических везикул по LX-рецептор-зависимому пути. Впервые удалось обнаружить иммунолокализацию этих рецепторов в синаптической области и их участие в нейротрансмиссии. Олесоксим угнетает синаптическую передачу за счет входа ионов хлора через анионный транспортный белок. Важный раздел работы касается исследования влияния 25ГХ на свойства мембран при таком нейродегенеративном заболевании, как боковой амиотрофический склероз. Впервые показано, что на ранней стадии заболевания происходят нарушения свойств мембран, что оказывает негативное действие на нервно-мышечную передачу, а 25ГХ способен предотвращать эти изменения. Считаю, что диссертационная работа Закирьяновой Г.Ф. посвящена актуальной проблеме, в ходе выполнения работы получены важные результаты, имеющие важное фундаментальное и прикладное значения. Валидность использованных методов, большой объем экспериментальных данных и качественные публикации по теме диссертации свидетельствуют о достоверности полученных данных.

Диссертационная работа на тему «Механизмы действия 25-гидроксихолестерина и олесоксима на синаптическую передачу в нервно-мышечном соединении мышцы» полностью соответствует критериям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (ред. от 11 сентября 2021 г.), а ее автор, Закирьянова Гузалия Фаритовна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.2 - биофизика и 1.5.5 – физиология человека и животных.

Доктор биологических наук, профессор,
главный научный сотрудник, руководитель
лаборатории функциональной биохимии нервной системы
ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и
нейрофизиологии РАН
адрес: 117485, Россия, г. Москва, ул. Бутлерова, д. 5А
тел.: 8(495) 334-70-00; e-mail: nata_gul@ihna.ru


Гуляева Наталия Валерьевна
20.05.2022г

Подпись т. 
УДОСТОВЕРЯЮ
Зав. кафе. ИВНА и НО 
Кузьмина М.



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Закирьяновой Гузалии Фаритовной
«Механизмы действия 25-гидроксихолестерина и олесоксима на синаптическую передачу
в нервно-мышечном соединении мышцы», представленной на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальностям 1.5.2 - биофизика и 1.5.5 – физиология
человека и животных (биологические науки)

Диссертационная работа Закирьяновой Г.Ф. посвящена исследованию роли оксистеринов в процессах нервно-мышечной передачи, что несомненно является актуальной темой, поскольку нарушения, возникающие как при нейродегенеративных заболеваниях, так и при воспалительных процессах, могут привести к дисфункции и атрофии скелетной мышцы. Судя по уже известным литературным данным, оксистерины имеют различные эффекты в иммунной системе, способны модулировать работу центральных синапсов, участвуют в регуляции метаболизма и т.д. Однако мало данных об их влиянии на синаптическую передачу в нервно-мышечной терминали.

В диссертации особое внимание уделено раскрытию механизмов действия 25-гидроксихолестерина и олесоксима, что придает работе важное фундаментальное значение. В экспериментальной части работы описываются новые пути регуляции синаптической передачи. Во-первых, 25-гидроксихолестерин усиливает рециклирование синаптических везикул, активируя LX-рецепторы, которые ранее были известны только как участники гомеостаза холестерина и иммунного ответа. Во-вторых, олесоксим, наоборот, угнетает данный процесс за счет входа ионов хлора в синапс через активированный олесоксимом анионный транспортный белок. Негативная регуляция синаптической передачи ионами хлора именно в скелетной мышце также была показана впервые. В дополнение, обнаружены нарушения свойств мембран при боковом амиотрофическом склерозе, и 25-гидроксихолестерин был способен препятствовать этим альтерациям. Результаты работы в дальнейшем могут использоваться для создания терапевтических подходов при нарушениях работы мышц, что придает диссертации не только фундаментальное, но и прикладное значение.

В работе использован широкий спектр биофизических, электрофизиологических и фармакологических методов. Выводы сформулированы четко и отражают содержание исследования. У автора высокая публикационная активность: по материалам диссертации опубликовано более 20 работ, из которых 11 статей в рекомендованных ВАК журналах. Диссертационная работа Закирьяновой Г.Ф. заслуживает положительной оценки. В ходе прочтения работы к автору возник следующий вопрос. Из результатов следует, что при боковом амиотрофическом склерозе увеличивается фрагментация концевой пластинки, и 25-гидроксихолестерин способен препятствовать этому увеличению. Какой механизм может лежать в основе действия этого оксистерина на структуру концевой пластинки?

После прочтения работы можно сделать заключение, что представленная диссертационная работа полностью соответствует критериям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (ред. от 11 сентября 2021 г.), а ее автор, Закирьянова Гузалия Фаритовна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.2 - биофизика и 1.5.5 – физиология человека и животных.

Шенкман Борис Стивович,
доктор биологических наук,
заведующий лабораторией миологии
института медико-биологических проблем РАН

123007, Россия, Москва,
Хорошёвское ш., д. 76А
Тел: 8(499) 195-23-63, e-mail: bshenkman@mail.ru



*Подпись
ученой*

*профессора Б.С. Шенкмана
секретарь Института
М.А. Левинских*