

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Тюменцева Михаила Алексеевича  
«Анализ вклада дисфункции митохондрий в развитие признаков болезни  
Альцгеймера у крыс OXYS», представленной на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук по специальности  
03.03.04 – «клеточная биология, цитология, гистология»

Диссертация М.А. Тюменцева посвящена изучению роли митохондрий в процессе старения на модели крыс с ускоренным старением (линия OXYS). Несмотря на то, что механизмы старения изучаются в течение последних нескольких десятков лет достаточно интенсивно, доказан вклад разнообразных факторов в индукцию и поддержание процессов физиологического и патологического старения, сформулированы обобщающие теории старения (теория избыточного свободно-радикального окисления биомакромолекул, теломерная теория, теория аккумуляции aberrантных клеточных белков), описаны признаки старения (старение-ассоциированный секреторный фенотип клеток, изменения экспрессии белков-маркеров), по-прежнему отсутствует целостное представление о старении клеток и тканей. В этой связи ориентация исследований на изучение дисфункции митохондрий абсолютно оправданна, имеет под собой хорошее теоретическое и экспериментальное обоснование, и перспективна с точки зрения разработки новых подходов к управлению механизмами старения и ассоциированной с ним нейродегенерации. Поэтому диссертация М.А. Тюменцева, несомненно, актуальна.

Автор использовал современную методологию для оценки морфологии и функциональной активности митохондрий, грамотное сочетание разных подходов (клеточно-биологический, гистологический, биохимический, фармакологический) позволило автору достичь цели и решить задачи исследования. М.А. Тюменцев сфокусировал свое исследование на динамике митохондрий в клетках и получил результаты, обладающие научной новизной и вносящие вклад в развитие современной теории клеточного старения. Митохондрии нейронов головного мозга, как убедительно показано автором, у животных с ускоренным старением и прогрессирующей нейродегенерацией альцгеймеровского типа подвергаются выраженной деструкции, что сопровождается их преимущественной перинуклеарной локализацией,



изменениями экспрессии митохондриальных белков, участвующих в регуляции фьюзинга и деления митохондрий, снижением интенсивности митохондриального дыхания, аккумуляцией бета-амилоида в матриксе и мембранах митохондрий, появлением аберрантных митохондрий, вероятно, вследствие нарушения процессов деления этих органелл. Самыми интересными находками автора стали: 1) у животных с ускоренным старением не регистрировалось ожидаемого увеличения продукции активных форм кислорода в митохондриях с возрастом, что может быть объяснено феноменом разобщения и относительным увеличением экспрессии белка UCP в митохондриях; 2) доклиническому периоду, периоду клинической манифестации и периоду прогрессии нейрогенерации альцгеймеровского типа соответствуют определенные структурно-функциональные изменения митохондрий нейронов головного мозга. Автор продемонстрировал, что антиоксидант с адресным митохондриальным действием (SkQ1) корригирует аберрантную морфологию митохондрий в животных с ускоренным старением. Полученные автором результаты объединены в интегральную схему, демонстрирующую изменения митохондрий в клетках головного мозга при прогрессировании признаков старения и нейродегенерации.

Научно-теоретическая значимость работы определяется тем, что автором обнаружены новые закономерности повреждения митохондрий, нарушения их функциональной активности, внутриклеточной локализации и динамики при старении и сопутствующей хронической нейродегенерации. Практическая значимость исследования заключается в возможности применения полученных результатов при разработке новых подходов к фармакологической коррекции старения и терапии болезни Альцгеймера. Выводы соответствуют полученным результатам. Результаты диссертационного исследования представлены на международных конференциях, опубликованы в профильных журналах, входящих в базы данных Web of Science/Scopus. Автореферат хорошо структурирован, информативен, дает полное представление о дизайне исследования и полученных результатах, новых находках автора и степени решения поставленных задач исследования. Замечаний по автореферату нет.



В целом, судя по автореферату, диссертационное исследование Тюменцева Михаила Алексеевича «Анализ вклада дисфункции митохондрий в развитие признаков болезни Альцгеймера у крыс OXYS» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, решившую актуальную задачу идентификации новых механизмов старения и хронической нейродегенерации, ассоциированных со структурно-функциональными изменениями митохондрий нейронов. С учетом актуальности работы, ее несомненной научной новизны и практической значимости, считаю, что диссертация полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – «клеточная биология, цитология, гистология».

Главный научный сотрудник и руководитель  
НИИ молекулярной медицины и патобиохимии,  
заведующая кафедрой биологической химии  
с курсом медицинской, фармацевтической  
и токсикологической химии, проректор  
по инновационному развитию и международной деятельности  
ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого  
Минздрава России, доктор медицинских наук,  
профессор

«31» октября

2018 г.

Алла Борисовна Салмина

Подпись проф. Салминой А.Б. подтверждаю:  
Начальник Управления кадров ФГБОУ ВО  
КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого



Д.В. Челиаков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; 8 (391) 220-13-95, 8 (391) 228-07-69; [rector@krasgmu.ru](mailto:rector@krasgmu.ru); [allasalmina@mail.ru](mailto:allasalmina@mail.ru)