

ОТЗЫВ
на автореферат диссертации
Тихоновой Марии Александровны

«Нейрофизиологические и молекулярно-генетические механизмы поведенческих нарушений, обусловленных нейродегенеративными изменениями в головном мозге: экспериментальное исследование», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология

Диссертационная работа М.А. Тихоновой посвящена современной медико-биологической проблеме – выявлению ключевых патогенетических механизмов развития когнитивных дефицитов при нейродегенеративных заболеваниях и разработке патогенетических подходов к их терапии.

Актуальность проблемы, освещенной в диссертационной работе М.А. Тихоновой не вызывает сомнений и определяется значительным ростом встречаемости тяжелых когнитивных дисфункций, вызванных нейродегенеративными заболеваниями, вопросы этиологии и патогенеза которых остаются открытыми. В частности, болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП) являются наиболее частыми причинами деменции в пожилом возрасте. По оценкам ВОЗ, в настоящее время в мире насчитывается 35,6 млн. человек с деменцией, что ставит насущной проблему ее эффективной коррекции.

Перспективным направлением исследований является также изучение роли нейродегенеративных процессов в патогенезе депрессии, являющейся самым распространенным психическим заболеванием, от которого страдает более 300 млн. человек в мире. Учитывая тот факт, что нейродегенеративные процессы происходящие при депрессивных расстройствах, являются частично обратимыми (восстановление ткани мозга и его функций связывают с реорганизацией и формированием новых синапсов, удлинением дендритов и аксонов и с нейрогенезом посредством образованием новых нейронов из стволовых клеток, которые в настоящее время обнаружены даже у взрослых людей, по крайней мере, в зубчатой извилине гиппокампа), определенный интерес представляет изучение возможностей коррекции когнитивных нарушений при указанной патологии при помощи нейротрофических факторов или веществ, модулирующих активность последних. Данный подход может преодолеть существующую на сегодняшний день резистентность к терапии современными антидепрессантами у трети больных, страдающих депрессией.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа М.А. Тихоновой, направленная на исследование механизмов и возможностей фармакологической коррекции нейродегенеративных нарушений у животных с генетически обусловленными и экспериментально вызванными нейродегенеративными расстройствами, является актуальной, а ее достижение может иметь существенное теоретическое и практическое значение. Исследования, проводимые с помощью генетических и фармакологических экспериментальных моделей психопатологии и нейродегенеративных заболеваний, вносят важный вклад в понимание изменений молекулярных путей при данных заболеваниях, выявление мишеней для терапевтических воздействий и незаменимы для преклинического скрининга потенциальных лекарственных агентов.

Научная новизна результатов. Впервые у крыс в рамках модели БП показано снижение нейрональной активности гиппокампа, коррелирующее с уменьшением плотности нейронов, при этом установлена связь между плотностью ДАергических нейронов в черной субстанции и плотностью и нейрональной активностью пирамидальных нейронов в гиппокампе.

Впервые на генетической селекционной модели ускоренного старения и спорадической БА (крыс линии OXYS) в мозге исследованы профили экспрессии генов ферментов, вовлеченных в метаболизм Аβ и выявлено снижение уровней экспрессии гена ангиотензин-конвертирующего фермента типа 2, ACE).

Впервые у крыс линии OXYS выявлены ранние нарушения функции распознавания, являющейся одной из ключевых особенностей, наблюдаемых у пациентов с возрастной деменцией; изучены особенности ольфакторной функции, исследован периферический показатель функции мужской репродуктивной системы.

Впервые показана эффективность антибиотика цефтриаксона с нейропротекторными свойствами в отношении когнитивных дефицитов, вызванных нейродегенеративными нарушениями в рамках моделей БА и БП, ассоциированная с восстановлением плотности и активности нейронов в гиппокампе и нигростриарной дофаминергической системе. Выявлены новые молекулярно-клеточные механизмы нейропротекторного действия цефтриаксона, связанные с повышением устойчивости нейронов к окислительному стрессу; снижением уровней фосфорилированных киназ pErk и pAkt; модуляцией экспрессии генов ферментов, вовлеченных в метаболизм A β , и снижением накопления A β в мозге; ослаблением активации микроглии.

Впервые установлено, что генетически обусловленная предрасположенность к каталепсии усиливается эмоциональным стрессом и ассоциирована с уменьшением размеров гипофиза и увеличением размеров таламуса. Впервые показано позитивное влияние нейротрофина BDNF на половое мотивационное поведение самцов и каталепсию, равно как и вещества с потенциальным психотропным действием 8-(трифторметил)-1,2,3,4,5-бензопентатиепин-6-амин (ТС-2153) на каталепсию и депрессивноподобное поведение у мышей.

Теоретическая значимость работы заключается в углублении фундаментальных представлений о патогенетических механизмах нейродегенеративных расстройств, выявлении ранее не известных нейроморфологических и нейрофункциональных коррелятов нейродегенеративных расстройств у модельных объектов.

Научно-практическая значимость работы выражается в экспериментальном доказательстве эффективности фармакологической коррекции нейродегенеративных нарушений, обусловленных старением, БА и БП, с определением ключевых подлежащих механизмов, что может быть использовано при разработке новых лекарственных средств, направленных на лечение депрессии и когнитивных нарушений, а также при планировании клинических испытаний психотропных препаратов, направленных на лечение этих патологий.

Практическая значимость работы заключается также в разработке и верификации метода объективной автоматической регистрации, позволяющего количественно оценить особенности гигиенического поведения мышей.

Полученные в диссертационном исследовании М.А. Тихоновой результаты используются в курсе лекций «Аффективная нейронаука человека: от нормы к психопатологии» для студентов 5 курса Института медицины и психологии Новосибирского Государственного Университета.

Достоверность представленных в диссертации М.А. Тихоновой результатов не вызывает сомнений; методическое обеспечение работы находится на уровне современных мировых исследований в этой области. Выбор методов обоснован целью, соответствует задачам, поставленным автором, и в оптимальной мере служит их решению, равно как и достижению цели. Анализ эмпирических данных осуществлялся посредством адекватных методов математической статистики, выводы обоснованы полученными результатами.

Исследования М.А. Тихоновой широко представлены на всероссийских, международных и зарубежных съездах, конференциях и симпозиумах.

По материалам диссертации опубликованы: 1 глава в книге, 1 статья в сборнике и 20 статей в рецензируемых отечественных (6) и международных (14) журналах.

Автореферат диссертации хорошо оформлен, написан грамотным научным языком и дает ясное представление о диссертационной работе. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Таким образом, исходя из представленных в автореферате сведений, по актуальности темы, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, их теоретической и практической значимости диссертация Тихоновой Марии Александровны «Нейрофизиологические и молекулярно-генетические механизмы поведенческих нарушений, обусловленных нейродегенеративными изменениями в головном мозге: экспериментальное исследование» соответствует требованиям ВАК Министерства образования и науки РФ, предъявляемым к докторским диссертациям, и ее соискатель заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Зав. лабораторией нейроиммунологии,
главный научный сотрудник НИИФКИ,
доктор медицинских наук

Е.В. Маркова

Подпись д.м.н. Е.В. Марковой заверяю:
Ученый секретарь НИИФКИ
Гаврилова Елена Давидовна, к.б.н.

20 октября 2018 года.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ)
630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14,
Телефон +7(383) 222-26-74
Факс: +7 (383) 222-70-28
e-mail: niiki01@online.nsk.su