

## 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 степени доктора биологических наук

по специальности 03.03.01 – физиология

Диссертация М.А.Тихоновой посвящена исследованию механизмов нормального и патологического поведения человека на моделях лабораторных животных. С увеличением продолжительности жизни населения резко возросла и встречаемость тяжелых когнитивных дисфункций, вызванных нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера. Болезнь Паркинсона является еще одним тяжелым неизлечимым и нейродегенеративным заболеванием. И, наконец, депрессия является самым распространенным психическим заболеванием (до 300 млн. человек в мире). Таким образом, работа имеет несомненную актуальность и практическую направленность.

В качестве методической основы исследования в работе использовалось несколько моделей животных – лабораторных крыс. Это и фармакологическая нейротоксическая модель, вызванная центральным введением амилоида А $\beta$ , основана на гипотезе «амилоидного каскада» - цепи патологических событий, приводящих к нейродегенерации и гибели клеток мозга. Крысы линии OXYS (селекционная модель) характеризуются ранним развитием возрастных патологических фенотипов. В работе также использовалась фармакологическая модель ответа у мышей.

Цель работы заключалась в исследовании механизмов и возможностей фармакологической коррекции нейродегенеративных нарушений у животных с генетически обусловленными и экспериментально вызванными нейродегенеративными расстройствами.

Выявлены ранние нарушения функции распознавания у крыс линии OXYS, генетической селекционной модели ускоренного старения. В представленной работе впервые исследована нейрональная активность гиппокампа у крыс в рамках модели болезни Паркинсона, вызванной разрушением нейронов в черной субстанции. Показано снижение нейрональной активности исследованных зон гиппокампа, коррелирующее с уменьшением плотности нейронов. Впервые изучены особенности ольфакторной функции у крыс в рамках моделей ускоренного старения. В работе М.А.Тихоновой органично сочетаются использование различных моделей животных и достаточно сложная экспериментальная часть, включающая изучение возможностей экспериментального лечения когнитивных нарушений - влияние нейропротектора цефтриаксона, вещества растительного происхождения диосгенина, возможности коррекции изменений в поведении у животных с генетически обусловленными депрессивноподобными нарушениями при помощи веществ с психотропной активностью (BDNF, бензопентатиепин).

Практическая значимость работы заключается в последующем применении результатов, полученных на лабораторных животных, в генетике и медицине. Результаты могут быть использованы при разработке новых лекарственных средств, направленных на лечение депрессии и когнитивных нарушений, обусловленных старением, болезнью Паркинсона и болезнью Альцгеймера.

Автореферат детально представляет задачи, решаемые в диссертации, используемые методы и полученные результаты. По теме диссертации опубликовано 22 печатных работы, в том числе - 20 статей в журналах из перечня Высшей Аттестационной Комиссии. Результаты были представлены и обсуждены на международных конференциях, в том числе серии BGRS в Новосибирске, получили одобрение ведущих специалистов. Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключение обоснованы, работа представляет собой законченное научное исследование. Из недостатков автореферата отметим только его избыточный объем – 55 страниц, что только подчеркивает объем и фундаментальность исследования.

Диссертационная работа Тихоновой Марии Александровны «Нейрофизиологические и молекулярно-генетические механизмы поведенческих нарушений, обусловленных нейродегенеративными изменениями в головном мозге: экспериментальное исследование», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология, является законченным научно-квалификационным исследованием, направленным на решение важной проблемы исследования физиологических и молекулярно-генетических механизмов поведенческих нарушений. Актуальность исследования, высокий методический уровень, новизна, теоретическая и практическая значимость работы позволяют сделать вывод о том, что диссертация М.А.Тихоновой отвечает требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» № 842 от 24 сентября 2013 г., с внесенными изменениями от 21 апреля 2016 г. № 335, предъявляемым к диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ей искомой степени доктора биологических наук.

д.б.н., профессор РАН

Юрий Львович Орлов

Старший научный сотрудник Лаборатории эволюционной биоинформатики и теоретической генетики

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)

Почтовый адрес: 630090, Новосибирск, Россия, пр.ак.Лаврентьева,10

Телефон: +7(383) 363-49-80 Электронная почта: orlov@bioinet.nsc.ru

Подпись д.б.н. Ю.Л.Орлова заверено  
Ученый секретарь ИЦиГ СО РАН  
Кандидат биологических наук



Г.В.Орлова