

«УТВЕРЖДАЮ»

директор
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института
физиологии им. И.П. Павлова
Российской академии
наук

д.б.н. Н.А.Дюжикова



«22» ноября 2023

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук (ФГБУН ИФ РАН)

на диссертационную работу Акопян Анны Александровны

«Нейрофизиологические механизмы влияния активации аутофагии в головном мозге на нейродегенеративные изменения и поведение у мышей», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – «Физиология человека и животных»

Актуальность темы исследования

Контроль клеточного протеостаза и качества органелл играет важную роль в поддержании нормального функционирования мозга, поскольку нейроны являются постмитотическими клетками с очень низкой скоростью обновления. Ослабление процессов контроля рассматривается как одна из главных причин возникновения нейропатологий, включая нейродегенеративные заболевания. Важнейшим механизмом очистки клеток от дефектных белков и единственным средством удаления повреждённых органелл является аутофагия, в связи с чем возможности ее регуляции привлекают особое внимание исследователей как перспективный инструмент для профилактики и коррекции нейродегенеративных процессов в мозге.

Вызываемые аутофагией функциональные изменения на клеточном уровне, а также особенности протекания данных физиологических процессов в отдельных органах (например, в мозге) пока недостаточно исследованы, поэтому их изучение является актуальной проблемой для фундаментальных биомедицинских исследований. Это определяет и актуальность диссертационной работы Акопян А.А., посвященной исследованию нейрофизиологических механизмов влияния активации аутофагии в головном мозге на нейродегенеративные изменения и поведение у мышей. Полученные Акопян А.А. новые данные об эффектах аутофагии в отдельных структурах головного мозга мышей, влиянии уровня аутофагии в мозге на поведение и микроглиальную функцию вносят существенный вклад в понимание механизмов развития нейродегенеративных изменений в головном мозге и возможности регуляции этих процессов для разработки новых подходов к профилактике и лечению нейродегенеративных заболеваний.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Представленные в работе А.А. Акопян данные отличаются научной новизной, поскольку раскрывают ранее не описанные особенности формирования нейродегенеративных изменений, связанных с оверэкспрессией альфа-синуклеина, а также влияние активации аутофагии на морфофункциональные характеристики мозга и поведение мышей при моделировании болезни Паркинсона.

Впервые установлено, что оверэкспрессия мутантного α -синуклеина вызывает раннее ослабление аутофагии и микроглиальной функции в головном мозге у мышей. Показано, что индукторы аутофагии рапамицин и трегалоза значимо усиливают аутофагию в клетках мозга. Впервые была использована комбинация индукторов аутофагии по mTOR-зависимому (рапамицин) и mTOR-независимому (трегалоза) путям и оценены эффекты *in vivo* в двух моделях болезни Паркинсона. Продемонстрировано структурно-

функциональное восстановление нейронов и микроглиальной функции в nigrostriарной системе, а также улучшение процессов обучения и памяти. Таким образом, в диссертационном исследовании А.А. Акопян выявлено нейропротекторное действие активации аутофагии в головном мозге.

Выводы, сформулированные в диссертационном исследовании, являются новыми и расширяют существующие представления о нейрофизиологических эффектах модуляции аутофагии в мозге и механизмах нейродегенерации при болезни Паркинсона.

Степень обоснованности и достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов обеспечены соответствующим дизайном исследования, грамотным использованием современных методов исследований в области нейронауки, включая иммуногистохимический анализ и автоматизированный анализ поведения животных. Статистическая обработка результатов выполнена корректно, в полном соответствии с современным подходом к проведению статистического анализа.

Сделанные автором выводы и выносимые на защиту положения полностью обоснованы полученными результатами. Материалы диссертационного исследования в необходимом объёме представлены в публикациях в рецензируемых отечественных и зарубежных журналах. Полученные результаты были обсуждены на конференциях всероссийского и международного уровня.

Научная и практическая значимость полученных автором диссертации результатов

Диссертационная работа А.А. Акопян вносит значительный вклад в современные представления о молекулярно-клеточных механизмах нейродегенерации, в частности о вовлечении аутофагии в мозге в развитие нейродегенеративных изменений по типу болезни Паркинсона. Понимание механизмов и особенностей возникновения нейродегенеративных изменений

в головном мозге делает возможным разработку более эффективных стратегий лечения нейродегенеративных заболеваний и вызванных ими и процессами старения когнитивных дефицитов. В практическом плане большой интерес представляет трансляционный потенциал результатов по совместному применению индукторов аутофагии разного механизма действия в терапии болезни Паркинсона.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты могут быть учтены в процессе разработки новых способов терапии нейродегенеративных заболеваний, в первую очередь, болезни Паркинсона, в научно-исследовательских учреждениях биомедицинского профиля, а также при проведении доклинических исследований и скрининга лекарственных средств. Теоретические положения исследования могут быть использованы в курсах лекций и учебных пособиях для студентов биологических и медицинских факультетов ВУЗов.

Общая оценка диссертации

Диссертация построена по традиционному плану и содержит титульную страницу, оглавление, введение, 4 основные главы («Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты», «Обсуждение результатов»), заключение, выводы, список сокращений, список цитируемой литературы. Материал диссертации изложен на 113 страницах машинописного текста, иллюстрирован 28 рисунками и 1 таблицей. Список цитируемой литературы включает 120 зарубежных источников и 2 отечественные статьи.

Во введении дана общая характеристика изучаемой проблематики: обозначены актуальность и значимость исследования, поставлена цель и сформулированы задачи, объяснена новизна полученных данных, сформулированы выносимые на защиту положения. Кроме того, представлена информация об апробации работы и обозначен личный вклад соискательницы.

Литературный обзор соответствует теме диссертации и является информативным источником литературных сведений о феномене аутофагии (с акцентом на роль аутофагии в центральной нервной системе, в т.ч. при старении и нейродегенеративных изменениях), подробно проанализированы сигнальные пути регуляции аутофагии, а также влияние альфа-синуклеина на аутофагию. Несомненным достоинством обзора является критичность изложения, а также акцентирование внимания на существующих пробелах в исследованиях возможностей модуляции аутофагии в мозге и на организменном уровне. Представленный обзор свидетельствует о компетенциях и хорошем знании автором современных данных по исследуемой проблеме.

Методы исследования описаны подробно, адекватны поставленным задачам. Можно с уверенностью заключить, что работа выполнена на высоком современном методическом уровне. Краткая характеристика антител для иммуногистохимического окрашивания приведена в таблице.

Результаты проведенных экспериментов изложены на 37 страницах машинописного текста. Этот раздел иллюстрирован многочисленными рисунками, включающими обобщающие диаграммы и микрофотографии. Иллюстративный материал в полной мере отражает полученные результаты. Обсуждение результатов проведено диссертантом квалифицировано, что свидетельствует о его научной зрелости.

Автореферат соответствует тексту диссертации, публикации автора полно отражают основное содержание работы.

Замечания и вопросы по диссертации

Существенных замечаний к оформлению работы, выбору методов исследования, изложению результатов нет. Однако в ходе прочтения диссертации отмечены следующие незначительные некорректности:

- 1) В тексте работы периодически встречаются сленговые выражения, например «анимальные модели», и

стилистические погрешности («улучшение нарушений», и т.п.).

- 2) Автором отмечается «молодой возраст» мышей, однако 5 месяцев – это уже вполне взрослые животные.

Вопросы:

- 1) Какие механизмы могут вовлекаться в реализацию влияния оверэкспрессии альфа-синуклеина на функционирование микроглии в мозге при развитии нейродегенеративных изменений?

Вышеизложенные замечания и вопросы не являются принципиальными, носят дискуссионный характер и не снижают высокого качества и значимости диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Акопян Анны Александровны «Нейрофизиологические механизмы влияния активации аутофагии в головном мозге на нейродегенеративные изменения и поведение у мышей» является законченной научно-квалификационной работой, направленной на решение актуальной научной задачи определения нейрофизиологических механизмов влияния активации аутофагии в головном мозге на нейродегенеративные изменения, связанные с болезнью Паркинсона, и поведение у мышей.

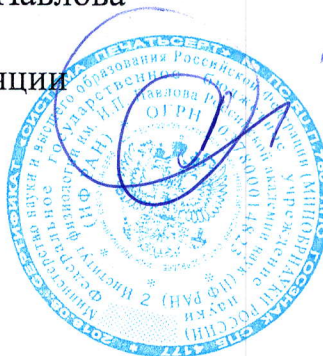
По актуальности темы, новизне полученных данных и их научно-практической значимости, объему выполненных автором исследований диссертационная работа полностью соответствует требованиям пп. 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с последующими редакциями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает

присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – «Физиология человека и животных».

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Отдела физиологии и патологии высшей нервной деятельности Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук – Протокол №6, от 22 ноября 2023 г.

Составитель отзыва:

Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института физиологии им. И.П. Павлова
Российской академии наук,
заведующая лабораторией регуляции
функций нейронов мозга,
доктор биологических наук,
профессор РАН



Рыбникова Е.А.

+7(812)328-11-01, +7(911)954-15-96

rybnikovaea@infran.ru

наб. Макарова, д.6, Санкт-Петербург