

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Акопян Анны Александровны на тему: «Нейрофизиологические механизмы влияния активации аутофагии в головном мозге на нейродегенеративные изменения и поведение у мышей», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – «Физиология человека и животных» (биологические науки)

Нейродегенеративные заболевания представляют одну из наиболее значимых проблем современной медицины и характеризуются прогрессирующей потерей нейронов, приводящей к дисфункции ЦНС, и выраженной инвалидизацией пациентов. В настоящее время разрабатывается ряд подходов к терапии этих состояний, направленных на восстановление дегенеративных изменений. По данным литературы, одним из механизмов, играющих решающее значение в развитии прогрессирующей нейродегенерации, является нарушение процесса аутофагии и путей ее регуляции, что может приводить к агрегации белков, накоплению дисфункциональных органелл и структурным дефектам в синапсах, что является признаком болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона. Однако молекулярные механизмы, регулирующие аутофагию в мозге, и их связь с функционированием нейронов, остаются недостаточно изученными. В связи этим, поиск способов активации путей аутофагии и их влияния на функционирование мозга, является важным и актуальным направлением исследований.

В соответствии с поставленной целью исследования автором были сформулированы 4 задачи, которые решались с использованием современных методических подходов, включающих создание МФТП-модели болезни Паркинсона, иммуногистохимический и биохимический анализ, поведенческие тесты и статистическую обработку данных с использованием лицензированного программного обеспечения.

В диссертационном исследовании у трансгенных мышей с оверэкспрессией  $\alpha$ -синуклеина выявлено снижение активности аутофагии в области нигростриатума. Эти изменения сопровождаются дофаминергической и микроглиальной дисфункцией и характерными поведенческими отклонениями у экспериментальных животных. Выявлено также угнетение аутофагии и подавление активности микроглии в мозге мышей в рамках МФТП-индуцированной модели болезни Паркинсона.

Автором впервые показано, что использование сочетанного применения индукторов аутофагии рапамицина и трегалозы по разным молекулярным механизмам вызывает повышение интенсивности аутофагии в нейронах нигростриатума как у мышей с оверэкспрессией  $\alpha$ -синуклеина, так и в рамках созданной МФТП-модели болезни Паркинсона, что сопровождается положительными изменениями в поведении экспериментальных животных и свидетельствует о восстановительном эффекте индукторов аутофагии на нейроны нигростриарной системы. Применение рапамицина и трегалозы также модулирует активность микроглии, выполняющей нейропротекторную роль в клиренсе  $\alpha$ -синуклеина при развитии болезни Паркинсона.



Результаты диссертационной работы Акопян Анны Александровны важны в теоретическом аспекте и существенно расширяют современные представления о роли аутофагии при развитии нейродегенеративных изменений, а также имеют несомненную практическую значимость, что определяется перспективой использования полученных данных для создания новых терапевтических стратегий преодоления нейродегенерации.

Автореферат написан чётким научным языком и оформлен в соответствии с требованиями ВАК. Выводы диссертации соответствуют представленным данным. Результаты работы в достаточном объеме опубликованы в 14 научных публикациях и доложены на российских и международных научных конференциях.

Представленные в автореферате данные позволяют заключить, что диссертационное исследование Акопян Анны Александровны является завершённым научно-квалификационным исследованием, выполненным на высоком научном уровне и направленным на решение важной проблемы, связанной с ролью аутофагии в нейрофизиологических механизмах высшей нервной деятельности и возможностью её модуляции.

Актуальность исследования, применение адекватных методов, новизна, теоретическая и практическая значимость работы позволяют сделать вывод о том, что диссертация Акопян Анны Александровны отвечает требованиям пп. 9–14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с последующими редакциями), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени.

к.б.н, ведущий научный сотрудник  
лаборатории нейроиммунологии

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья»  
(ФГБНУ НЦПЗ)

Зозуля Светлана Александровна

Подпись к.б.н., в.н.с. лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ Зозули С.А.  
заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ НЦПЗ  
д.м.н.  Бархатова А.Н.

«30» ноября 2023 г.



**Контактная информация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья» (ФГБНУ НЦПЗ)

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34

тел.: 7 495 109 03 12

E-mail: dir@ncpz.ru