

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Акопян Анны Александровны на тему:

**«Нейрофизиологические механизмы влияния активации аутофагии в головном мозге на  
нейродегенеративные изменения и поведение у мышей»  
по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных»**

Диссертация Акопян Анны Александровны посвящена изучению роли аутофагии в мозге при развитии нейродегенеративных изменений и поиску возможности их коррекции через модуляцию регуляторных путей аутофагии *in vivo*. Актуальность работы не вызывает сомнения, поскольку нейродегенеративные заболевания представляют вызов для современной медицины и нуждаются в обогащении арсенала медикаментозных средств для их терапии.

Автором впервые показано ослабление микроглиальной функции и аутофагии в мозге мышей линии B6.Cg-Tg(PrNp-SNCA\*A53T)23MKLE/J (B6.Cg-Tg), характеризующихся накоплением мутантного  $\alpha$ -синуклеина человека. Применение индукторов аутофагии, действующих по mTOR-зависимому (рапамицин) и mTOR-независимому (трегалоза) пути усилило аутофагию как в мозге мышей линии C57Bl/6J, так и у мышей B6.Cg-Tg. При совместном применении рапамицина и трегалозы у мышей B6.Cg-Tg, а также в модели повреждения дофаминергических нейронов нейротоксином МФТП было показано значимое восстановление нейрональных функций и улучшение поведенческих показателей.

Диссертационное исследование выполнено на должном теоретическом и методическом уровне. Достоверность продемонстрированных результатов подтверждается достаточным объемом данных, а также корректным статистическим анализом. Выводы основываются на полученных результатах и отвечают поставленным задачам.

Материалы диссертации в полной мере отражены в 7 научных работах, опубликованных в профильных авторитетных изданиях и обсуждены на конференциях различного уровня, в том числе и международных.

Имеется несколько вопросов к работе:

1. Кажется странным, что у мышей B6.Cg-Tg не наблюдалось накопления агрегатов  $\alpha$ -синуклеина. В тексте автореферата этот момент никак не объясняется, хотя сам факт формирования телец Леви у мышей B6.Cg-Tg неоднократно отмечался в соответствующей литературе. В свете отсутствия свидетельств накопления  $\alpha$ -синуклеина в мозге мышей B6.Cg-Tg, термин «оверэкспрессия», неоднократно встречающийся в тексте, выглядит неуместно.
2. Также не ясно, что может провоцировать у мышей B6.Cg-Tg снижение аутофагии и активности микроглии, если вероятный индуктор данных изменений, – агрегаты  $\alpha$ -синуклеина, отсутствуют в мозге исследуемых животных. Какой-либо гипотезы на этот счёт в тексте автореферата не предлагается.
3. Активность аутофагии (Рис. 5) и влияние рапамицина и трегалозы на экспрессию тирозингидроксилазы (Рис. 9) оценены в левом и правом полушарии мозга мышей. Почему выбран

такой подход, никак не объяснено. Данные об асимметрии мозга грызунов действительно имеются, но в основном они касаются коры, а не нигростриарной системы.

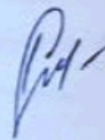
4. В тексте автореферата не приведены данные, свидетельствующие о нарушении двигательной активности после инъекции МФТП. Спонтанное восстановление моторной функции после МФТП, это известная проблема, нередко возникающая при моделировании Паркинсон-подобного состояния у мышей и крыс с помощью данного вещества, поэтому текст автореферата только выиграл бы, если автор привёл бы убедительные свидетельства моторного дефицита у экспериментальных животных.

На рисунках 3, 5, 7, 9, 10 очевидно не хватает репрезентативных микрофотографий, что, вероятно, связано с ограничениями, накладываемыми объёмом автореферата. Хотя при определённой редакторской работе (например, оптимизации шрифта), кажется, всё же была возможность привести микрофотографии для большей части рисунков.

Вышеуказанные замечания не носят принципиального характера и не снижают научной ценности диссертационной работы Акопян А.А.

Диссертационная работа Акопян А.А. изложенная в автореферате, является завершённым научно-квалификационным трудом и отвечает требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

Цыбко Антон Сергеевич  
к.б.н., научный сотрудник  
лаборатория нейrogenомики поведения  
ФГБНУ ФИЦ «Институт цитологии и генетики»  
Сибирского отделения РАН

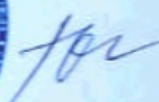


630090, Новосибирск, Россия, пр. ак. Лаврентьева, 10; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН); Тел.: +7(383) 363 61 87; e-mail: antoncybko@mail.ru

Дата: 08.12.2023

Подпись к.б.н. Цыбко А.С. заверяю

Ученый секретарь  
ФГБНУ ФИЦ «Институт цитологии и генетики»  
Сибирского отделения РАН



Орлова Г.В.