

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертацию Акоюн 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 (биологические науки)

Исследования процессов аутофагии в головном мозге в последние годы становится все более актуальным в связи с пониманием ее роли в патогенезе различных психических заболеваний. Нервная система взрослого организма обладает очень ограниченными способностями к пролиферации, поэтому механизмы поддержания нормального функционирования нейронов через контроль качества белка и органелл, удаления поврежденных или неправильно собранных белков являются принципиально важными. Ослабление таких механизмов вследствие физиологического старения или болезни рассматривается как одна из основных причин возникновения нейродегенеративных изменений в мозге. Соответственно исследование веществ и их комбинаций, восстанавливающих нормальные процессы контроля за токсичными белками, является предпосылкой для разработки уже клинических препаратов как для лечения заболеваний, так и для предотвращения их развития. Поэтому данная работа имеет как фундаментальную значимость, так и последующее прикладное значение для медицины.

В представленной работе проводили исследование двух веществ – активаторов аутофагии – рапамицина и трегалозы, которые влияют на аутофагию через различные механизмы и, соответственно, дают возможность исследовать разные аспекты восстановления уровня аутофагии. А кроме того, для оценки эффектов препаратов были выбраны две модели нейродегенеративных заболеваний – генетическая, приводящая к гиперэкспрессии белка альфа-синуклеина, и фармакологическая, разрушающая дофаминергические нейроны введением специфического агента

МФТП. Что также является достоинством данной работы и позволило оценить влияние препаратов на процессы аутофагии при различных бекграундах.

В ходе работы автором были получены новые и важные результаты, которые демонстрируют возможность восстановления дофаминергических нейронов в нигростриарной системе мозга с помощью двух «альтернативных» путей индукции аутофагии. Был показан аддитивный стимулирующий эффект на нейрональные функции и когнитивные способности сочетанного введения рапамицина и трегалозы, воздействующих на разные пути активации аутофагии, в двух моделях нейродегенеративных заболеваний. При этом был выявлен и временной эффект воздействия препаратов – чем быстрее активируются процессы аутофагии после повреждающего воздействия, тем более выраженный эффект препаратов можно наблюдать.

Представленная работа имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения и выводов. Объем работы изложен на 113 страницах.

Во **«Введении»** обосновывается актуальность работы, ставятся цели и задачи исследования, описывается новизна, практическая и теоретическая значимость исследования, приводятся положения, выносимые на защиту и описывается личный вклад автора.

Глава **«Обзор литературы»** написана хорошим языком, приводятся все необходимые данные о современном состоянии исследований в данной области. Хорошо расписаны различные механизмы аутофагии, приведены схемы и рисунки, облегчающие понимание описываемых процессов. Стоит отметить, что список цитированной литературы на 45% состоит из работ, опубликованный за последние 10 лет. Немного не хватило в обзоре описания и обоснования выбранных для исследования животных моделей.

В главе **«Материалы и методы»** представлены все методы, которые были использованы автором в работе. Следует отметить, что активацию аутофагии автор исследовал двумя методами, основанными на разных принципах оценки, и полученные результаты хорошо между собой коррелировали, что дополнительно верифицирует полученные результаты. Из недостатков описания следует отметить отсутствие рисунка со схемами

экспериментов, что часто затрудняло понимание какой этап работы за каким следовал. Для меня осталось непонятным проводили поведенческие тесты на одних и тех же мышах или это были разные экспериментальные группы животных. Поскольку тесты на обучение всегда длительные и часто связаны с предъявлением острого стрессующего воздействия (например, удар током в реакции пассивного избегания), то важным является отмечать через какое время после тестов животные были выведены из эксперимента. Данная информация в тексте отсутствует.

В главе «**Результаты**» изложены все полученные автором данные. Однако они представлены большими блоками и, на мой взгляд, удобнее для восприятия материала было бы выделение более мелких подпунктов с отдельными экспериментами. В описании результатов внезапно появляется эксперимент на мышах в возрасте 7.5 месяцев, хотя ни в постановке задач, ни в описании дизайнов экспериментов, ни даже в описании использованных животных такая группа не заявлялась. Возрастной аспект в развитии дегенеративных заболеваний очень важен, но стоило корректно описать эту часть экспериментов в Материалах и методах. В целом, описание полученных результатов подробное, хорошо иллюстрировано рисунками. Для анализа используются адекватные статистические критерии.

В главе «**Обсуждение**» подробно разобраны полученные результаты в контексте уже имеющихся в литературе данных. У автора получилось не свести обсуждение к повторному перечислению результатов, а действительно вписать свои данные в известные механизмы аутофагии. Сделанное **Заключение и Выводы** отражают полученные результаты.

Полученные результаты опубликованы в 7 статьях с соавторством соискателя. Статьи представлены в российских и международных журналах хорошего уровня, хотя стоит отметить что у автора нет статей с первым авторством, хотя это и не является препятствием к защите диссертации.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, содержит описание основных экспериментов, результаты которых вошли в **Выводы**.

Вместе с тем, у меня есть **несколько замечаний**, которые, в основном, касаются представления полученных результатов. Текст диссертации оформлен местами небрежно, в основном это касается расположения рисунков – часть из них разорвано на 2 страницы, у некоторых на другую страницу уходит подпись к рисунку. Это же замечание касается и рисунка 5 в Автореферате – подпись к нему расположена на обороте страницы. В Рисунке 2 автореферата пропали надписи А и Б, хотя они есть в описании под рисунком.

В тексте встречаются опечатки, англоицизмы (например, «анимальные модели» вместо «модели на животных»), а также некорректное название некоторых исследуемых параметров. Так, в тесте Открытого поля используется название параметра «длина пробега мыши», хотя его стандартное название – «Пройденное расстояние».

При описании поведения в тесте Барнса постоянно используется фраза «молодые мыши» относительно мышей возраста 5 месяцев. Это имело бы смысл, если исследовались еще и более старые мыши в данном тесте и проводилось сравнение между ними. Иначе термин «молодые» относительно взрослых мышей 5 месяцев некорректен. Эта формулировка попала, к сожалению, и в вывод 1, где написано «в раннем возрасте 5 мес». Сравнение с мышами возраста 7.5 месяцев в выводе не делается, поэтому выглядит неуместно.

Следует отметить, что высказанные замечания не умаляют качество проделанной работы и ценность полученных результатов. Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что автором получены результаты высокой степени достоверности и новизны.

Заключение. В целом, диссертация Акопян Анны Александровны представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком научном уровне. Полученные данные расширяют наши представления о механизмах аутофагии и возможных способах ее активации при нейродегенеративных заболеваниях. Научные положения,

выносимые на защиту, и выводы обоснованы и соответствуют содержанию работы и поставленным задачам. Считаю, что диссертационная работа Акопян Анны Александровны соответствует требованиям, установленным в «Положении о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных (биологические науки).

Официальный оппонент

Зав. сектором молекулярной нейробиологии стресса
ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр
Институт Цитологии и Генетики СО РАН»,
Старший научный сотрудник,
кандидат биологических наук
по специальности 1.5.5. Физиология человека
и животных (биологические науки)

Бондарь Наталья Петровна

29.11.2023

Наталья Петровна Бондарь
Ученый секретарь Института Цитологии и Генетики СО РАН
Орлова Татьяна Владимировна



Т.П.

Адрес места работы:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦИГ СО РАН)
630090, Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, д.10
Телефон: +7(383) 363-49-80, Факс: +7(383) 333-12-78
e-mail: nbondar@bionet.nsc.ru