

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук Малиновской Наталии Александровны 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 диссертационной работы.**

Диссертационное исследование Анны Александровны Акопян посвящено одной из важных и актуальных проблем современной нейронауки – изучению механизмов формирования нейродегенеративных изменений в мозге, а именно роли аутофагии в этих процессах. Болезнь Паркинсона является распространенным неизлечимым нейродегенеративным заболеванием, вызывающим моторные и немоторные, в том числе когнитивные, дефициты. С увеличением средней продолжительности жизни во всем мире отмечается неуклонный рост числа хронических нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Паркинсона, что является актуальной медицинской и социальной проблемой. Актуальность работы обусловлена необходимостью идентификации новых клеточно-молекулярных механизмов развития болезни Паркинсона и выявления мишеней для эффективной коррекции нейродегенерации. Модуляция аутофагии в головном мозге представляется многообещающим подходом к коррекции нейродегенеративных изменений, показано благотворное влияние активации аутофагии на моделях *in vitro*. В то же время, эффекты активности аутофагии *in vivo* в мозге на моделях нейродегенеративных заболеваний у животных изучены недостаточно. В этой связи, диссертационная работа А.А. Акопян, несомненно, актуальна и практически значима.

**Новизна исследования.** Диссертационное исследование А.А. Акопян отличается научной новизной, открывая ранее неизвестные аспекты функционирования головного мозга при различных уровнях активности аутофагии. Впервые показано угнетение аутофагии и микроглиальной

функции у мышей с оверэкспрессией мутантного альфа-синуклеина. Впервые выявлено, что усиление аутофагии в головном мозге путем совместного применения индукторов аутофагии по mTOR-зависимому (рапамицин) и mTOR-независимому (трегалоза) путям способствует купированию нейродегенеративных изменений в черной субстанции и стриатуме на моделях болезни Паркинсона у мышей, наряду с восстановлением микроглиальной и когнитивной функций.

**Содержание и оформление диссертации.** Диссертационная работа А.А. Акопян написана в классическом стиле, построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Работа изложена на 113 страницах машинописного текста, содержит 1 таблицу и 28 рисунков.

Введение включает исчерпывающие сведения об актуальности выполняемой работы, показана степень научной разработанности проблемы, определена цель и сформулированы логически выстроенные задачи исследования, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы в полной мере суммированы данные литературы по теме исследования. Обзор литературы представляет собой последовательно и четко изложенный раздел диссертации, в котором представлены современные данные об аутофагии как клеточном процессе контроля качества и очистки от дефектных белков и органелл, внутриклеточных сигнальных путях регуляции аутофагии, активности аутофагии в мозге в норме, при старении и нейродегенеративных заболеваниях. Этот раздел читается с большим интересом и может стать основой для написания обзорной статьи.

Во второй главе автором представлены материалы и методы. Работа выполнена на двух линиях лабораторных мышей: инбредной линии C57BL/6

и трансгенной B6.Cg-Tg(PrNp-SNCA\*A53T)23MKLE/J, характеризующейся гиперэкспрессией человеческого мутантного белка альфа-синуклеина. Для моделирования болезни Паркинсона, помимо трансгенных животных, автор использует внутрибрюшинное введение нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,7-тетрагидропиридина (МФТП) мышам линии C57BL/6. В качестве методов лабораторного исследования автором использованы иммуногистохимический анализ, ряд нейроповеденческих тестов и фармакологический анализ (введение индукторов аутофагии в различных режимах - «остром» и «отложенном», по-отдельности и совместно). Автором представлен подробный дизайн каждой серии экспериментов, описаны и обоснованы методы статистической обработки.

Третья глава диссертации посвящена описанию собственных результатов исследования, четвертая глава анализирует и интерпретирует полученные результаты в сравнении с имеющимися литературными данными.

Выводы отражают основные результаты диссертационной работы. Список литературы включает 122 источника, в том числе 2 отечественных и 120 иностранных.

Таким образом, диссертационная работа выполнена и оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам. Автореферат соответствует тексту диссертации, публикации автора достаточно полно отражают основное содержание работы.

**Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации.** Достоверность полученных результатов основана на достаточном по объему и репрезентативности экспериментальном материале, обеспечена соответствующим дизайном исследования, включающим две валидные модели болезни Паркинсона у мышей, обоснованном формировании групп сравнения, грамотным использованием современных методов исследования (иммуногистохимия, автоматизированная видеорегистрация и анализ поведения животных). В

работе применены адекватные методы статистической обработки полученных результатов.

Сделанные автором выводы обоснованы и соответствуют поставленным задачам. Выводы и выносимые на защиту положения основаны на полученных результатах. Новизна результатов, основных положений и выводов, сформулированных в диссертации, не вызывают сомнений.

Материалы диссертационного исследования в необходимом объёме представлены в публикациях. Результаты, полученные в ходе работы, опубликованы в 14 печатных работах, в том числе в 7 статьях из перечня журналов, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, РИНЦ. Кроме того, автор представил основные результаты и положения диссертационного исследования на профильных общероссийских и международных конференциях.

**Значимость результатов, полученных автором, для науки и практики.** Работа имеет значение для фундаментальной науки в области нейрофизиологии. Акопян А.А. сформулированы выводы и положения, которые вносят существенный вклад в представления о роли аутофагии в головном мозге при развитии нейродегенеративных изменений. Полученные результаты дополняют имеющиеся знания о клеточных процессах нейродегенерации и ее коррекции на моделях болезни Паркинсона.

Вопросы, затронутые в работе диссертанта, имеют существенную теоретическую и практическую значимость как с точки зрения фундаментальных механизмов, обеспечивающих сохранность клеток ЦНС, так и в аспекте разработки новых методов и терапевтических подходов к лечению нейродегенеративных заболеваний на основе модуляции аутофагии. Теоретические положения исследования могут быть использованы в курсах

лекций и учебных пособиях для студентов ВУЗов биологического и медицинского профилей.

**Замечания и вопросы по диссертации.** Существенных замечаний к оформлению работы и изложению результатов нет. Однако в ходе прочтения диссертации возникли следующие *замечания дискуссионного характера*:

1) На рис. 4 (страница 32) есть в рисунке опечатка в слове «кальпаины» - указаны как «калпаины».

2) стр. 40: опечатка про метод анестезии – углекислый газ используют для эвтаназии, а не для анестезии.

**Вопросы:**

1) В чём заключается преимущество совместного использования индукторов аутофагии рапамицина и трегалозы и каков их трансляционный потенциал? Насколько универсальны полученные результаты (возможно ли их экстраполировать на другие виды нейродегенерации)?

2) Возможно ли рассматривать в качестве потенциального нейропротектора и/или геропротектора трегалозу?

**Заключение.** Высказанные замечания и вопросы носят дискуссионный характер и не снижают ценности выполненного исследования. Диссертационная работа Акопян Анны Александровны «Нейрофизиологические механизмы влияния активации аутофагии в головном мозге на нейродегенеративные изменения и поведение у мышей», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных, является законченной научно-квалифицированной работой, направленной на решение научной задачи определения нейрофизиологических эффектов активации аутофагии в головном мозге на примере моделей болезни Паркинсона у мышей.

По актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости, обоснованности научных

положений и выводов, полноте изложения материалов работы в печатных изданиях диссертационная работа Анны Александровны Акоюн соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. с изменениями от 26.05.2020 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

**Официальный оппонент:**

Заведующий кафедрой  
биологической химии с курсами  
медицинской, фармацевтической  
и токсикологической химии  
ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф.  
В.Ф. Войно-Ясенецкого  
Минздрава России, доктор  
медицинских наук

Наталья Александровна Малиновская

Даю согласие на сбор, обработку  
и хранение персональных данных Наталья Александровна Малиновская

Подпись Малиновской Натальи Александровны заверяю.

Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО  
КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого  
« 01 » декабря 2023 г.

Елена Валерьевна Ермичева

Подпись <u>Н.А. Малиновская</u>
<b>УДОСТОВЕРЯЮ:</b> специалист отдела кадров:
 (подпись) <u>Е.В. Ермичева</u>
« 01 » декабря 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
« 01 » декабря 2023 г. образования "Красноярский государственный медицинский  
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации, адрес: 660022, Российская  
Федерация, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд.  
1. Телефон: +7 (391) 220-13-95, email: [rector@krasgmu.ru](mailto:rector@krasgmu.ru)