

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, главного научного сотрудника и
руководителя лаборатории молекулярных механизмов свободнорадикальных процессов
Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Федеральный
исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины"

(ФИЦ ФТМ; 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2,
тел. +7(383)333-6537, e-mail: director@centercem.ru; <https://frcftm.ru>)

Меньшиковой Елены Брониславовны

на диссертационную работу Тихоновой Мари Александровны "Нейрофизиологические и
молекулярно-генетические механизмы поведенческих нарушений, обусловленных
нейродегенеративными изменениями в головном мозге: экспериментальное исследование",
представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности
03.03.01 - физиология

Актуальность исследования

Увеличение продолжительности жизни в развитых странах приводит к росту частоты
возрастных заболеваний, в том числе нейродегенеративных (НЗ). НЗ – гетерогенная группа
хронических и неизлечимых состояний, характеризующихся ухудшением эмоционального
контроля, социального поведения и социальной коммуникации и с точки зрения
человеческих страданий и экономических издержек для общества являющихся четвертым по
величине источником общего бремени болезней в странах с высоким доходом. Депрессия, не
будучи в строгом смысле слова НЗ, не только широко распространена во всем мире и
является основной причиной инвалидности, но и служит важным нейропсихиатрическим
симптомом НЗ (например, в продромальной фазе болезни Паркинсона), а также сопряжена с
увеличением смертности у пожилых людей. В настоящее время нет эффективного лечения
НЗ, применяемые препараты, в основном ориентированные на симптомы, имеют множество
побочных эффектов, ограниченную эффективность и лишь частично способны подавлять
прогрессирование заболевания. Используемые в настоящее время в медико-биологических
исследованиях анимальные модели отражают разные симптомы и стадии НЗ, особенно
сложно изучать в эксперименте возраст-ассоциированные нарушения. Между тем
исследование нейрофизиологических и молекулярных механизмов этиопатогенеза
заболеваний и расстройств, сопряженных с нейродегенеративными изменениями в головном
мозге, может помочь в разработке лекарственных препаратов, улучшающих качество жизни
пациентов и способствующих терапии основного заболевания.

В этой связи не вызывает сомнений актуальность диссертационной работы М.А.
Тихоновой "Нейрофизиологические и молекулярно-генетические механизмы поведенческих
нарушений, обусловленных нейродегенеративными изменениями в головном мозге:
экспериментальное исследование", посвященной исследованию этиологии и механизмов
патогенеза нейродегенеративных заболеваний, возраст-ассоциированных нарушений,
депрессивных расстройств и поиску новых подходов к их коррекции.

Научная новизна работы

Моделирование болезни Паркинсона путем фармакологической деструкции nigrostriарной системы позволило автору обнаружить уменьшение активности и плотности нейронов зон гиппокампа, прямую взаимосвязь между плотностью дофаминергических нейронов в черной субстанции и плотностью и нейрональной активностью пирамидальных нейронов в гиппокампе.

При фармакологическом моделировании ускоренного старения установлено, что ольфакторная дисфункция возникает на уровне центров обработки социально значимой запаховой информации, тогда как центры восприятия запаха остаются незатронутыми. Адекватность обеих использованных моделей старения (хроническое введение D-галактозы и крысы линии OXYS) впервые подтверждена наличием комплекса когнитивных нарушений, фактом снижения подвижности сперматозоидов; показана возможность коррекции возраст-ассоциированных репродуктивных дисфункций диосгенином.

Раскрыты новые молекулярно-клеточные механизмы нейропротективного действия цефтриаксона, связанные с модуляцией экспрессии генов в нейронах, глиальных и эндотелиальных клетках, ингибированием сигнальных путей, опосредованных киназами Erk и Akt, коррекцией нарушений метаболизма амилоида-бета на ранних стадиях при моделировании болезни Альцгеймера, повышением устойчивости нейронов к свободнорадикальному повреждению, потенцированием защитного действия эритропоэтина.

Использование трех различных линий мышей, генетически предрасположенных к каталепсии, позволило выявить ассоциации между каталепсией, депрессивноподобным поведением, нейроанатомическими особенностями и стресс-реактивностью; показана антикаталептическая активность, возможность коррекции снижения половой мотивации, антидепрессантоподобное действие нейротрофина BDNF и его синтетического имитатора 1,2,3,4,5-бензопентатиепин-6-амина.

Показателем актуальности и новизны работы являются 20 статей, опубликованных автором в журналах, включённых в список ВАК, в том числе 14 зарубежных публикаций в журналах, в тематических категориях Neurosciences, Behavioral Sciences Web of Science попадающих преимущественно во второй квартиль и активно цитируемых (индекс Хирша WoS 11). Материалы диссертации апробированы должным образом, будучи неоднократно представлены на научных форумах.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертация логично спланирована, благодаря чему обоснованность сформулированных в ней научных положений и выводов не вызывает сомнений. Так, тема работы в достаточной степени отражена в цели исследования, достичь которую позволяет поэтапное решение задач. При этом следует отметить, что использованные в работе методические подходы и методики чрезвычайно разнообразны, во многом оригинальны и позволяют в полной мере решить поставленные задачи и сформулировать выводы. Обработка первичного материала проводилась с применением адекватных статистических методов, что позволило автору корректно интерпретировать

полученные результаты исследований. Положения, выносимые на защиту, и выводы, сформулированные в диссертации, основаны на представленном фактическом материале и являются непосредственным итогом научной работы, проведенной автором. Таким образом, можно говорить о высокой степени обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов диссертационной работы обусловлена экспериментальным доказательством необходимости мультитаргетной терапии нейродегенеративных расстройств, в том числе нарушений, сопряженных с естественным старением. Внесен значительный вклад в понимание этиологии и патогенеза нейродегенеративных заболеваний, в том числе роли нейродегенеративных процессов в патогенезе генетически обусловленных депрессивноподобных состояний, дисфункции nigrostriарной дофаминергической системы в развитии когнитивных дефицитов при болезни Паркинсона. Результаты работы могут служить теоретической основой для создания препаратов для профилактики и лечения подобных нарушений; выявленные в работе нейропротективные эффекты известных и оригинальных соединений (цефтриаксон, диосгенин, BDNF, ТС-2153) показывают, что выбранное направление исследования является перспективным.

Разработан и верифицирован оригинальный количественный объективный метод оценки гигиенического поведения мышей, позволяющий адекватно исследовать поведение животных с депрессивноподобными и стресс-индуцированными нарушениями.

Полученные результаты используются в курсе лекций «Аффективная нейронаука человека: от нормы к психопатологии» для студентов 5 курса Института медицины и психологии Новосибирского государственного университета.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты диссертационной работы могут быть использованы для создания новых нейропротективных средств, в том числе возможна разработка антикаталептиков и антидепрессантов на основе аналогов цефтриаксона, варацина. Продолжение и развитие проведенного исследования возможно на базе научно-исследовательских центров медико-биологического профиля.

Рекомендации по использованию материалов диссертации в учебных целях. Материалы диссертационной работы могут быть включены в курс лекций и практических занятий по нормальной и патологической физиологии, неврологии, психологии для студентов медико-биологических специальностей, ординаторов по специальностям нормальная физиология, патологическая физиология, нервные болезни.

Общая характеристика диссертационной работы. Диссертация построена в классическом стиле: включает введение, обзор литературы, главы "Материал и методы исследований", "Результаты исследования" и "Обсуждение результатов", заключение и выводы, список использованных сокращений и цитируемой литературы. Объем работы – 357 страниц. Работа проиллюстрирована 81 рисунком и 13 таблицами. Список используемой литературы включает 618 источников. Материалы диссертации изложены четко и

последовательно, на редкость грамотным языком.

В 1 главе автор проводит анализ отечественной и зарубежной литературы и обсуждает современные представления о патогенезе нейродегенеративных расстройств, нейродегенеративных нарушениях при депрессивных психозах, об экспериментальном моделировании нейродегенеративных заболеваний и депрессивных расстройств, описывает существующие и экспериментальные подходы к терапии нейродегенеративных заболеваний и депрессивных расстройств. Обзор написан очень профессионально и читается с интересом. В окончании обзора сформулировано короткое резюме, обосновывающее необходимость выполнения диссертационного исследования в связи с имеющимся дефицитом знаний в данной области нейронауки.

2 глава состоит из подробного изложения дизайна исследования и описания использованных методов. Дизайн и объем исследований хорошо продуман. Выбранные методические подходы адекватны поставленным задачам. В работе использованы современные физиологические, биохимические, функциональные, нейровизуализационные и гистологические методы, что не оставляет сомнений в достоверности полученных результатов. Автор очень грамотно использует методы статистической обработки данных.

3 глава содержит результаты собственных исследований на моделях нейродегенеративных расстройств различного генеза (МФТП-индуцированная болезнь Паркинсона, фармакологическая и генетическая модели ускоренного старения, генетически обусловленная предрасположенность к каталепсии) и фактически состоит из 5 частей. В первой части описано исследование методами автоматической регистрации и квантифицированной оценки выраженности нарушений поведения у животных, во второй – изучение изменений структуры мозга методами иммуногистохимии и МРТ, а также функциональной мозговой активности методами фМРТ и Mn^{2+} -усиленной МРТ, в третьей, четвертой и пятой – оценка терапевтического потенциала соответственно нейропротектора цефтриаксона, диосгенина и веществ с потенциальной психотропной активностью (BDNF, ТС-2153). Каждая часть содержит подробное обсуждение результатов.

С точки зрения читателя **заключение** - самый интересный раздел диссертации, изложен хорошим научным языком. В нем обобщен весь предыдущий материал диссертации, что позволило сформулировать положения, выносимые на защиту, и **выводы**, которые вытекают из полученных данных и не вызывают сомнений в их научной новизне. Достоверность выводов основана на статистической обработке полученных данных и на логичном обобщении установленных фактов.

Автореферат достаточно полно отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по работе не имею. Вместе с тем, выполняя почетные обязанности рецензента, я хотела бы отметить небольшие недочеты в работе, главным образом технического характера (высказанные замечания скорее носят характер пожеланий).

1. Мне представляется не совсем удачным определение депрессии как психического заболевания, в строгом смысле слова и согласно МКБ-10 это скорее психическое расстройство (F31-F33).

2. Несмотря на удивительную грамотность текста, встречаются опечатки, в том числе досадные (стр. 26: накопление α -синуклеина и образование телец Леви – характерный признак болезни Паркинсона, а не Альцгеймера) и забавные (стр. 122: "извлекали их мозги").

3. Хотя рис. 1, рис. 4, рис. 5 и являются цитатами, целесообразно было бы их представить на русском языке.

4. Некоторые рисунки очень мелкие (рис. 22, 23, 27, 29–31, 38, 39, 41–43, 49–51, 59, 65, 66).

5. Формулу оригинального препарата ТС-2153 целесообразнее было бы привести в главе "Материал и методы", а не в "Обсуждении результатов".

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация Тихоновой Марии Александровны "Нейрофизиологические и молекулярно-генетические механизмы поведенческих нарушений, обусловленных нейродегенеративными изменениями в головном мозге: экспериментальное исследование" на соискание ученой степени доктора наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения об этиологии и механизмах патогенеза нейродегенеративных расстройств, их совокупность можно квалифицировать как новое крупное научное достижение, имеющее важное значение для развития физиологии.

Диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора наук, изложенным в п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК РФ, а ее автор достоин искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник и руководитель
лаборатории молекулярных механизмов
свободнорадикальных процессов ФИЦ ФТМ

Меньщикова Е.Б. Меньщикова

Личную подпись *Меньщикова Е.Б.*
Заверяю *Меньщикова Е.Б.*
Начальник отдела кадров
«01» 11 2018 г.

Данные об авторе отзыва:

Меньщикова Елена Брониславовна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник и руководитель лаборатории молекулярных механизмов свободнорадикальных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины", 630117 г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2, тел. +7-913-764-3387, e-mail: lemen@centercem.ru.