

## ОТЗЫВ

научного руководителя, доктора биологических наук, профессора А.В. Латанова на диссертационную работу Тимошиной Юлии Анатольевны на тему  
**«РОЛЬ НА,К-АТФАЗЫ В ПОВЕДЕНЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ У МЫШЕЙ, ИНДУЦИРОВАННЫХ УАБАИНОМ, МАРГАНЦЕМ И МФТП»**,  
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.24 – нейробиология

Одной из актуальных тем современной нейробиологии является поиск новых механизмов нейродегенерации с целью разработки эффективных стратегий их профилактики и лечения. Проблема изучения патогенеза нейродегенеративных заболеваний заключается в том, что в большинстве случаев их развитие обусловлено нарушениями работы множества внутриклеточных сигнальных путей и белковых комплексов в пределах одного конкретного заболевания. Выявление общих патофизиологических закономерностей в различных моделях нейродегенеративных заболеваний приблизит нас к пониманию механизмов формирования данной патологии.

Na,K-АТФаза является ключевым ферментом центральной нервной системы, обеспечивающим поддержание и восстановление мембранныго потенциала клетки. Известно, что помимо своей основной насосной функции Na,K-АТФаза участвует в регуляции работы мембранных рецепторов за счет белок-белковых взаимодействий и рассматривается в качестве рецептора к эндогенным кардиотоническим стероидам (КТС). К настоящему времени появляется всё больше исследований, демонстрирующих взаимосвязь Na,K-АТФазы с нейродегенеративными заболеваниями и психическими расстройствами. Учитывая то, что негативное воздействие на работу данного фермента может оказывать множества факторов, таких как окислительный стресс, митохондриальная недостаточность, агрегаты  $\alpha$ -синукленина и  $\beta$ -амилоида и др., изучение механизмов дисфункции Na,K-АТФазы в центральной нервной системе является актуальной темой и рассматривается как один из подходов к изучению нейродегенеративных процессов в целом.

Диссертационная работа Ю.Ф Тимошиной посвящена изучению особенностей функционирования фермента Na,K-АТФазы в трех моделях паркинсоноподобных состояний, вызванных хроническим потреблением уабаина, марганца или МФТП. В настоящее время имеется недостаточно данных о влиянии функциональной недостаточности фермента на развитие паркинсоноподобных состояний. Определение активности Na,K-АТФазы, вовлечённой в процессы нервной передачи, транспорта электролитов и поддержания электрического градиента клеточной мембранны, в рамках перечисленных моделей позволит расширить знание о роли данного фермента в развитии патофизиологических процессов в мозге.

В своей работе Ю.А. Тимошина проанализировала механизмы действия кардиотонического стероида уабаина в экспериментах на культуре клеток нейробластомы человека SH-SY5Y и на мышах. Впервые было проведено многократное внутрижелудочковое введение нетоксических доз уабаина мышам с последующей оценкой их двигательной активности и неврологической симптоматики, проведено сравнение эффектов однократного и многократного введения уабаина. Было обнаружено, что однократное введение уабаина приводит к формированию у животных мания-подобного поведения, а четырехкратное вызывает нарушение координации животных на фоне сохраняющейся гиперлокомоции. В работах *in vitro* и *in vivo* выявлено влияние уабаина на активацию МАР-киназного пути, а именно было обнаружено, что реализация токсического эффекта данного КТС происходит при участии киназы ERK1/2, а внутрижелудочковое введение мышам приводит к активации киназы ERK1/2. В модели манганизма, вызванного хроническим потреблением мышами хлорида марганца (II), впервые проведена оценка динамики изменения активности и содержания субъединиц Na,K-АТФазы при накоплении ионов марганца. В своей работе Ю.А. Тимошина выявила, что прогрессирование неврологической симптоматики и нарушения движений, вызванных накоплением марганца, не коррелирует с изменениями в функционировании Na,K-АТФазы, однако манифестация поведенческих изменений происходит на фоне значительного снижения активности Na,K-АТФазы и увеличение экспрессии  $\alpha 1$ - $\alpha 3$  изоформ в мозжечке, а также активация киназы ERK1/2 в стриатуме. В новой разработанной модели премоторной стадии МФТП-индуцированного паркинсонизма при хроническом введении низкой дозы токсина было продемонстрировано отсутствие дисфункции Na,K-АТФазы на ранних этапах развития паркинсоноподобного состояния на фоне понижения содержания дофамина и дегенерации нейронов.

На поведенческом уровне на модельных животных впервые показано, что использование нетоксичных концентраций исследуемых соединений приводит к развитию двигательных нарушений и мания-подобному поведению. То, что эти изменения наблюдаются в модели ранней моторной стадии паркинсонизма у мышей, определяет актуальность и значимость данного исследования как в фундаментальном, так и в практическом аспекте и может открыть потенциальные новые фармакологические мишени в лечении паркинсонизма.

В ходе выполнения диссертационного исследования Ю.А. Тимошина проявила себя как деятельный и высокомотивированный сотрудник, способный самостоятельно разбираться в научных вопросах, ставить задачи, планировать эксперименты и осваивать новые методики. В целом, за время работы над диссертацией Ю.А. Тимошина приобрела хорошую базу знаний в области патофизиологии, нейрохимии и клеточной биологии, а также

существенный опыт научной работы. Выполненное Ю.А. Тимошиной исследование свидетельствует о том, что автор хорошо владеет методами научного анализа, обладает высокой работоспособностью, отличной подготовкой к проведению научных исследований.

Таким образом, диссертация Тимошиной Юлии Анатольевны может быть рекомендована диссертационному совету МГУ.015.7 к защите по специальности 1.5.24 нейробиология.

Научный руководитель,  
доктор биологических наук, профессор,  
заведующий кафедрой высшей нервной деятельности  
биологического факультета  
МГУ имени М.В.Ломоносова

— А.В. Латанов

21 октября 2025