

Минздрав России

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050

Телефон (3822) 53 04 23;

Факс (3822) 53 33 09

e-mail: office@ssmu.ru

<http://www.ssmu.ru>

ОКПО 01963539 ОГРН 1027000885251

ИНН 7018013613 КПП 701701001

24.01.2022 № 1
На № 170-22/126 от 16.12.2021

УТВЕРЖДАЮ

Ректор

Е.С. Куликов



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы
Горбуновой Анны Владимировны на тему "Реорганизация гиппокампа
белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий",
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 1.5.22. Клеточная биология

Актуальность темы выполненной работы

Изучение закономерностей структурно-функциональных изменений гиппокампальной формации головного мозга млекопитающих в норме и после острой ишемии является одной из основных проблем нейроморфологии. Особое значение имеет изучение нейронов, глиальных клеток, сосудов микроциркуляторного русла, синапсов и митохондрий, что в совокупности позволяет понять причины гибели, утилизации и восстановления нейронов. Несмотря на то, что основные типы морфологических изменений нейронов, глиальных клеток, синапсов при ишемии и в постишемическом

периоде хорошо описаны в литературе, недостаточно освещены вопросы повреждений гиппокампа при острых дисциркуляторных сосудистых расстройствах головного мозга, не сопровождающихся тотальным или очаговым некрозом. Именно такая патология головного мозга приводит к появлению различных дегенеративных заболеваний, а в дальнейшем и инвалидизации пациентов после лёгких травм, а также неполной ишемии мозга. Однако именно структурная реорганизация изменений нервной ткани гиппокампальной формации белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий изучены недостаточно. Это позволяет считать данную научно-квалификационную работу актуальной и весьма значимой для нейроморфологии.

Диссертационное исследование выполнено по специальности 1.5.22 – Клеточная биология на базе ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, одобрено этическим комитетом университета (протокол № 83 от 14 октября 2016 года).

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утверждённым направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Реорганизация гиппокампа белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий», номер государственной регистрации АААА-А19-119012190022-4. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Фонда содействия инновациям по программе «УМНИК».

Данное диссертационное исследование вносит вклад в изучение разной степени ишемии головного мозга, её структурной нейропластичности, служит для уточнения прогноза и выработки дополнительных критериев алгоритма оценки постишемического состояния организма.

Содержание диссертационной работы и её основные положения полностью соответствуют паспорту специальности «1.5.22 – Клеточная биология» (медицинские науки).

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Выявление особенностей структурно-функциональных изменений нервной ткани гиппокампальной формации белых крыс после 20 минутной окклюзии общих сонных артерий, отличающихся цито- и синаптоархитектоникой, изучены недостаточно. Данное исследование необходимо в плане выяснения механизмов патофизиологических и постишемических состояний организма после острой ишемии головного мозга, включая избирательную чувствительность нейронов и их компенсаторно-восстановительные процессы к ишемии. В работе впервые показана перманентная, продолжительная гетероморфная и гетерохронная перестройка нейронов и астроцитов, их белок-синтетического аппарата, межклеточной коммуникации в полях СА₁, СА₃, СА₄ и зубчатой извилины в ответ на неполную острую ишемию головного мозга. С помощью морфологических световых и иммуногистохимических методов исследования показаны особенности структурно-функциональной реорганизации нейронов, астроцитов, олигодендроглиоцитов и микроглиоцитов как единого комплекса компенсаторно-восстановительной системы гиппокампальной формации. Данная работа свидетельствует о неравномерном повреждении входа – зубчатой извилины и выхода – поля СА₁ гиппокампа после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий. Впервые показано, что реорганизация гиппокампа происходит за счёт активации реактивного нейроглиоза и нейропластичности сохранившихся нейронов. Нейроглиальный индекс увеличивается в два раза, при этом усложняется пространственная организация отростков астроцитов, особенно мелких периферических отростков. Доля нейронов с двумя и более ядрышками увели-

чивается в 2,1–3,0 раза. В работе установлена реализация пластичности Гембеса и синаптической гомеостатической пластичности нейронов. При этом большая часть реактивно и дистрофически измененных нейронов восстанавливалась. Особенно стоит отметить высокий уровень обработки гистологического материала с помощью морфометрии с использованием автоматизированной программы ImageJ 1.46 и фрактального анализа контуров астроцитов на полученных черно-белых изображениях с помощью плагина FracLac 2.5. Статистическую оценку характера распределения величин проводили с помощью непараметрических методов исследования.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Научно-квалификационная работа А.В. Горбуновой внесла важный вклад в понимание процессов повреждения, утилизации, компенсации и восстановления, происходящих в полях CA₁, CA₃, CA₄ и зубчатой извилины после ишемического воздействия на организм. Предложены новые факторы, влияющие на распределение разных популяций нейронов по степени чувствительности к транзиторной ишемии после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий. Показано, что на ранних стадиях ишемии во всех отделах активировалась пролиферация нейроглии и клеток сосудов микроциркуляторного русла, усиливалась экспрессия GFAP. В процессе восстановления межнейронных коммуникаций в постишемическом периоде уменьшались проявления отёка-набухания, снижалось содержание тёмных нейронов, восстанавливался цитоскелет нейронов, усиливались проявления реактивного астроглиоза, увеличивалась доля нейронов с двумя и более ядрышками. Всё последнее происходило на фоне образования избыточного количества синапсов. Полученные результаты и теоретические положения, несомненно, будут полезны при изучении постишемических изменений и совершенствовании их лечения в экспериментальной и практической медицине. Они могут использоваться в учебном процессе на профильных кафедрах медицинских вузов

при изучении соответствующих разделов, касающихся нервной системы и постреанимационной энцефалопатии.

Личный вклад автора

Эксперимент, забор материала, приготовление препаратов, микрофотографирование, морфометрический анализ изображений и статистическая обработка полученных данных производились автором самостоятельно.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Научные положения и выводы диссертационной работы представляют интерес для широкого круга специалистов не только в области клеточной биологии, но и патофизиологии, неврологии. Материалы диссертации могут использоваться в образовательном процессе для обучения студентов врачебных специальностей, врачей-ординаторов, а также представлять интерес для научных организаций, занимающихся фундаментальными и прикладными исследованиями по близким тематическим направлениям.

Печатные работы, опубликованные по материалам работы

Основные научные результаты диссертации опубликованы в 22 научных работах. Выдано свидетельство о государственной регистрации программы для электронных вычислительных машин. Получен патент на изобретение. 15 статей опубликованы в научных журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. 5 статей опубликованы в журналах, входящих в

международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объём и содержание работы

Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 257 источниками, из которых 196 представлены в зарубежных изданиях. Полученные результаты иллюстрированы с помощью 12 таблиц и 37 рисунков.

Обоснованность и достоверность полученных результатов

Диссертационное исследование проведено методически корректно. Для достижения поставленной цели сформулированы адекватные задачи и положения, выносимые на защиту. Достаточный объем экспериментального материала (54 крысы-самца линии Wistar, 6 животных на срок, 200 полей зрения каждого отдела для морфологического исследования), сочетание световой микроскопии, иммуногистохимии и современной морфометрии (программа ImageJ 1.46, фрактальный анализ контуров астроцитов), системный статистический анализ определяют репрезентативность, обоснованность и достоверность результатов исследования, выводов и теоретических положений. Обоснованность полученных автором результатов и положений сравнивали сопоставлением с данными отечественных и зарубежных исследований.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации и автореферата

Диссертационная работа имеет классическую структуру и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и списка цитируемой литературы. В обсуждении автор подробно анализирует полученные результаты в сопоставлении с данными мировой литературы, что позволяет сформировать достаточно полное представление о проделанной работе и ориентации соискателя в проблемной области науки. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 5-м Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2021), 15-м конгрессе Международной ассоциации морфологов (Ханты-Мансийск, 2020), 8-м съезде Научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов (Воронеж, 2019), 20-й Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2018), конференции «Society for Neuroscience 49 Annual meeting» (Chicago, USA, 2019) и «Society for Neuroscience 48 Annual Meeting» (San Diego, USA, 2018). Результаты проведенных диссертационных исследований опубликованы в 18 печатных работах, 15 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, из них в базе данных Scopus – 5. А.В. Горбунова имеет патент на изобретение №2731649, а также получила свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019666200. Работа выполнена при поддержке гранта Фонда содействия инновациям по программе "УМНИК" (договор с А.В.Горбуновой № 12392ГУ/2017).

Автореферат полностью отражает содержание основных разделов диссертации и полученные собственные результаты. В нём отражены актуальность, цель и задачи, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, выводы работы.

Принципиальных замечаний по выполненному исследованию нет. В целом – это завершённый научно-квалифицированный труд. Вместе с тем, в

порядке дискуссии возникли некоторые вопросы, которые могут быть обсуждены.

1. В перспективе автору необходимо, в рамках концепции нейро-глио-микрососудистых комплексов, провести дополнительное иммуногистохимическое исследование разных типов клеток микроглиоцитарного, астроцитарного и олигодендроглиоцитарного пула гиппокампа на имеющемся материале. Это позволит оценить степень связи компенсаторно-восстановительных и воспалительных реакций нервной ткани в постишемическом периоде, понять роль плеiotропности нейроглиальных клеток при использовании конкретной модели ишемии.

2. Фрактальный анализ позволил автору получить новые научные данные о реакции астроцитов на острую ишемию и реперфузию – о пространственной реорганизации отростков клеток. В этой связи целесообразно сопоставить собственные данные с результатами использования методов конфокальной и электронной микроскопии.

3. В плане проверки статистических гипотез и выявления каких-то скрытых связей между морфологическими изменениями разных типов клеток и выяснения причинно-следственных влияний можно было использовать методы регрессионного анализа.

Заключение

Диссертация Горбуновой Анны Владимировны "Реорганизация гиппокампа белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий" представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22 – Клеточная биология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача нейроморфологии по выяснению общих структурных закономерностей и особенностей изменения нервной ткани гиппокампальной формации белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий.

Диссертация Горбуновой А.В. по методическому уровню, актуальности, научной новизне, содержанию, теоретической и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям п.9. «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции, утвержденной Постановлением правительства РФ от 28.08.2017 № 1024), предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Горбунова Анна Владимировна заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Горбуновой Анны Владимировны на тему "Реорганизация гиппокампа белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий", представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология, заслушан, обсуждён и одобрен на заседании кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, протокол № 55 от 14 января 2022 года.

Профессор кафедры гистологии,
эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО СибГМУ
Минздрава России,

доктор медицинских наук,

доцент _____



Герасимов Александр Владимирович

14 января 2022 г.



Герасимов Александр Владимирович, (1.5.22. Клеточная биология), доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и

цитологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России); 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2, e-mail: a_gerasimov@sibmail.com
телефон: +7 913 822-68-26

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, 8 (3822) 533-309, office@ssmu.ru