

**ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации ЭКОВОЙ МАРИИ РАФАЭЛЕВНЫ**  
**на тему «МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГИППОКАМПА ПРИ**  
**МОДЕЛИРОВАНИИ КОМБИНИРОВАННОГО СТРЕССА»,**  
**представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по**  
**специальностям 14.03.02 – Патологическая анатомия,**  
**03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология**

**Актуальность.** Представленная работа посвящена изучению одной из актуальных проблем современной нейроморфологии – установлению морфофункциональных изменений дорсального и вентрального отделов гиппокампа при старении и на фоне стрессового воздействия. В большей части исследований, посвященных гиппокамп, его рассматривают как целостную структуру. Однако анализ результатов нейрофизиологических исследований позволяет сделать вывод о функциональной сегментированности гиппокампа и выделении дорсального и вентрального его отделов. В настоящее время принято считать, что когнитивные функции гиппокампа обеспечиваются, преимущественно, дорсальным отделом, в то время как вентральный отдел играет важную роль в реализации стресс-реакции и тревожных форм поведения. Таким образом, целесообразность исследования морфологического субстрата, лежащего в основе морфофункциональной гетерогенности гиппокампа является несомненно актуальным.

Цель и задачи исследования четко и ясно сформулированы. Для решения поставленных задач использовался широкий спектр как общегистологических, так и иммуногистохимических, морфометрических методик.

**Научная новизна исследования** заключается в том, что Эковой М. Р. с применением программной компьютерной морфометрии, включающей в себя оценку иммунофенотипа, дана развернутая характеристика морфофункциональных изменений в дорсальном и вентральном отделах гиппокампа у крыс зрелого и старческого возрастов. Автором установлено, что повреждения нейронов, сопровождающиеся увеличением экспрессии caspase-3, преобладают в дорсальном отделе гиппокампа. Представлены новые данные о возрастзависимом снижении экспрессии сериновой рацемазы, наиболее выраженном в вентральном отделе гиппокампа, сопровождающимся перераспределением иммунореактивного материала в перикарионы нейронов пирамидного слоя из их дендритов, расположенных в радиальном слое. Диссертантом впервые при исследовании NOS-зависимых механизмов с участием iNOS, eNOS, nNOS у крыс зрелого и старческого возрастов описаны различия в уровнях экспрессии в нейронах, нейропиле, а также в эндотелии капилляров дорсального и вентрального отделов гиппокампа; в дорсальном отделе гиппокампа у животных в возрасте 24-х месяцев обнаружено появление экспрессии BDNF в нейронах и его увеличение в астроцитах, при реализации процессов аутофагии в вентральном отделе гиппокампа показано выраженное увеличение экспрессии beclin-1 в нейронах пирамидного слоя в сочетании с регрессивными изменениями астроглии в виде уменьшения уровня экспрессии GFAP.

Впервые при моделировании комбинированного стресса у крыс в возрасте 12-ти месяцев наиболее выраженные признаки повреждения обнаружены в нейронах пирамидного слоя CA3 дорсального отдела гиппокампа и в CA1 вентрального отдела, сопровождающиеся увеличением количества нейронов с признаками апоптоза в дорсальном отделе гиппокампа; у крыс в возрасте 24-х месяцев отмечаются менее выраженные признаки повреждения в сочетании с менее выраженной активацией аутофагии, оцениваемой по оценке экспрессии beclin-1. Автором при сравнительном анализе морфофункциональных изменений гиппокампа под влиянием стрессового

воздействия выявлено наиболее выраженное снижение уровня экспрессии сериновой рацемазы в вентральном отделе гиппокампа у крыс в возрасте 12-ти месяцев, увеличение – у 24-х месячных животных, что сочетается с прогрессирующим снижением нейрональной пластичности и угнетением BDNF-опосредованных нейропротективных механизмов. Впервые при воздействии комбинированного стресса проведено иммуногистохимическое исследование изоформ NO-синтаз (iNOS, eNOS, nNOS) в гиппокампе, выявлено увеличение экспрессии iNOS, наиболее выраженное у 12-ти месячных животных в вентральном отделе гиппокампа, снижение экспрессии - у 24-х месячных животных в вентральном отделе на фоне увеличения экспрессии в дорсальном отделе, что сочетается с выраженным снижением экспрессии eNOS в эндотелии капилляров, нейропиле радиального слоя дорсального отдела гиппокампа в обеих возрастных группах при увеличении удельного количества eNOS-иммунопозитивных нейронов у 24-х месячных крыс в пирамидном слое. На основании анализа полученных морфологических данных о реализации процессов клеточной гибели, адаптации, включая различные механизмы нейропластичности, Эковой М. Р. была сформулирована научно-теоретическая концепция о цитоархитектонической и иммунофенотипической регион-специфической гетерогенности гиппокампа у крыс зрелого и старческого возрастов в норме и под влиянием комбинированного стресса.

Основные результаты исследования характеризует высокий уровень **научно-практической значимости**. Полученные в ходе исследования научные данные существенно уточняют и расширяют имеющиеся представления об особенностях гистологического строения дорсального и вентрального отделов гиппокампа при старении, раскрывают сущность патоморфологических изменений в гиппокампе при моделировании комбинированного стресса. Выявленные в работе особенности экспрессии различных биомаркеров открывают новые перспективы для поиска и дальнейшего изучения веществ, обладающих нейропротективной активностью при лечении и профилактики возрастных изменений головного мозга, как в процессе нормального старения, так и в условиях стресса. Результаты морфометрического и иммуногистохимического исследований могут быть использованы при разработке способов фармакологической коррекции возрастзависимой и стресс-индуцированной патологии нервной системы.

Автореферат написан правильным литературным языком, отличается последовательным изложением материала, где каждое последующее положение логично вытекает из предыдущего. Полученные в ходе экспериментальных исследований результаты подвержены тщательному анализу, сопоставлению с результатами других авторов и отличаются оригинальностью трактовки. Выводы логично вытекают из результатов исследования и полностью соответствуют цели и задачам научной работы.

**Достоверность** полученных результатов не вызывает сомнения. Объём проведённых исследований, анализ большого фактического материала, использование высокоинформативных методов исследования, квалифицированная статистическая обработка данных обеспечили достоверность выводов и положений, представленных в работе.

Полученные автором результаты нашли отражение в 17 научных работ, из них 6 – в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

По существу работы, содержанию автореферата принципиальных замечаний нет.

На основании изложенного считаю, что диссертация Эковой М. Р. является законченной научно-квалификационной работой, в которой сформулированы и обоснованы научные положения, совокупность которых имеет важное значение для

медицины. В диссертационной работе содержится решение актуальной научной задачи - охарактеризованы морфофункциональные изменения дорсального и вентрального отделов гиппокампа стареющего организма в норме и на фоне стрессового воздействия, имеющей важное значение для патологической анатомии и клеточной биологии, цитологии, гистологии, согласно п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», в редакции постановления Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. с изменениями от 21.04.2016 г. № 335 выполненное Эковой М. Р. исследование «Морфофункциональные изменения гиппокампа при моделировании комбинированного стресса» соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор - Экова Мария Рафаэлевна, заслуживает присуждения ей искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.02 – Патологическая анатомия, 03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология.

Заведующий кафедрой гистологии и эмбриологии  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Самарский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, доктор биологических наук по  
специальности 03.03.04 – Клеточная биология,  
цитология, гистология, профессор

 Суворова Галина Николаевна

Почтовый адрес: 443099, Приволжский федеральный округ, Самарская область, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Телефон: +7 (846) 333-36-84

Электронная почта: info@samsmu.ru

«17» 11 2017 г.

