

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА,

заведующего научно-исследовательской лабораторией патологической анатомии научно-исследовательского отдела нейрохирургической патоморфологии, лучевой и лабораторной диагностики Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А. Л. Поленова – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук Забродской Юлии Михайловны на диссертационную работу Эковой Марии Рафаэлевны на тему: «Морфофункциональные изменения гиппокампа при моделировании комбинированного стресса», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.02 – Патологическая анатомия, 03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология

Актуальность темы выполненной работы

Диссертация Эковой Марии Рафаэлевны посвящена одной из важных проблем современной геронтологии – механизмам развития нейродегенеративных изменений при старении. Актуальность данной проблемы обусловлена увеличением продолжительности жизни населения и изменений когнитивных функций стареющего организма. Большое количество исследований когнитивных функций при старении, выполненных на животных моделях, указывают на то, что ухудшение памяти связано, как с нарушением синаптических связей между нейронами, так и нарушением пластичности головного мозга, в том числе гиппокампа. Гиппокамп является одной из наиболее чувствительных структур головного мозга к стрессовым воздействиям и участвует в формировании стресс-реакции. При старении отмечают нарушение регуляции в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе. Это приводит к замедленной реакции на стресс, увеличению воздействия глюкокортикоидов, ослаблению адаптивных возможностей центральной нервной системы, и как следствие – развитию нейродегенеративных изменений, механизмы которых в различных отделах гиппокампа при старении достаточно не изучены.

Таким образом, изучение морфофункциональных изменений в гиппокампе при стрессе в различных возрастных группах является своевременной и актуальной задачей.

Основное содержание работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа изложена на 216 страницах, содержит 8 таблиц и 88 рисунков.

Автором поставлена цель - охарактеризовать морфофункциональные изменения гиппокампа крыс в возрасте 12-ти и 24-х месяцев в норме и при моделировании комбинированного стрессового воздействия.

Первая глава посвящена обзору литературы. В начале главы рассматривается гистологическая характеристика гиппокампа на этапах старения и его физиологическое значение, подробно рассмотрены возрастные изменения и биологические маркеры, лежащие в основе поддержания нормального функционирования гиппокампа. Во второй части главы освещаются современные данные о морфологических изменениях в гиппокампе при различных видах стресса. Третья часть литературного обзора посвящена роли стресса в возникновении и развитии нейродегенеративной патологии. Изложенный материал обосновывает необходимость использования выбранной автором стратегии исследования.

Глава «Материал и методы исследования», состоящая из трёх подглав, представляет экспериментальное моделирование комбинированного стресса. Обозначены экспериментальные группы животных: первая группа - контрольные крысы в возрасте 12-ти месяцев, вторая группа - контрольные крысы в возрасте 24-х месяцев, третья и четвёртая группы - стрессированные крысы в возрасте 12-ти и 24-х месяцев, соответственно. Моделирование стрессового воздействия проводилось в специальной установке со сменой

разномодальных раздражителей (пульсирующий свет, громкий звук, вибрация) каждые 5 минут по стахостической схеме, таким образом, чтобы каждое последующее стрессирующее воздействие было непредсказуемым для животных. Животные подвергались длительному неизбежному стрессированию в течение 7 дней, ежедневно по 30 минут. Далее представлены методы качественного и количественного морфологического и иммуногистохимического исследования, особенности статистической обработки и анализа полученных данных.

Глава «Результаты собственных исследований», состоит из трёх подглав, в которых представлены морфофункциональные изменения гиппокампа крыс в возрасте 12-ти и 24-х месяцев в норме и в условиях моделирования комбинированного стресса. Первая подглава посвящена особенностям гистологического строения и сравнительной иммунофенотипической характеристики дорсального и вентрального отделов гиппокампа крыс в возрасте 12-ти и 24-х месяцев, в последующих подглавах рассматривается патоморфологическая и иммуногистохимическая характеристика дорсального и вентрального отдела гиппокампа крыс в возрасте 12-ти и 24-х месяцев при моделировании комбинированного стресса. Результаты хорошо иллюстрированы. Количественные данные сведены в таблицы и графики, логично размещены в тексте работы. Фотографии выполнены в цвете и сгруппированы, что позволяет воспринимать описываемые морфологические процессы в целом.

В диссертации важное место занимает нейрогистологическое исследование цитоархитектонических областей CA1 и CA3 дорсального и вентрального отделов гиппокампа крыс зрелого и старческого возрастов с учетом изменения экспрессии различных изоформ NO-синтаз (iNOS, eNOS, nNOS), нейропротективных механизмов с использованием биомаркеров BDNF, GFAP, beclin-1, Hsp70, структурных механизмов адаптации с участием сериновой рацемазы и синаптофизина при моделировании комбинированного стрессового воздействия. Несомненным достоинством

работы является использование доказательных методов медицины, объективизирующих характер структурных изменений в гиппокампе, в том числе применение комплексного морфологического исследования, включающего в себя оценку иммунофенотипа с последующей компьютерной программной морфометрией и статистическим анализом данных.

В разделе «Обсуждение полученных результатов» автор проводит обобщение и сопоставление полученных результатов с данными литературы. В заключении отражены итоги данного исследования, рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы. Приведённый в диссертации анализ современного состояния изучаемой проблемы, позволяет сделать вывод о том, что в большей части публикаций не приводится комплексный анализ морфофункциональных изменений в дорсальном и вентральном отделах гиппокампа в возрастном аспекте и на фоне стрессового воздействия, что дает определённую ценность и новизну исследования Эковой М. Р.

Полученные результаты позволили автору сформулировать 8 выводов, которые соответствуют задачам исследования.

Список литературы содержит 288 источников, в том числе 27 - отечественных и 261 – зарубежных.

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 6 в журналах перечня научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на различных отечественных и международных конференциях, съездах, конгрессах.

Диссертация выполнена на современном научном и методическом уровне. В автореферате и опубликованных работах основные положения и результаты диссертации отражены исчерпывающе. Диссертация и автореферат написаны грамотным литературным языком, легко читаются и воспринимаются, несмотря на достаточную сложность излагаемого

материала. Обширные иллюстрации снабжены подробным описанием, что облегчает понимание диссертационного материала.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Имеет место высокая степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации. Она реализована адекватностью выбора современных методов комплексного морфологического анализа, грамотным планированием исследований, достаточным и достоверным экспериментальным материалом, проведенной статистической обработкой результатов экспериментов. Диссертационная работа имеет достаточное количество исходных данных, имеет пояснения, рисунки, графики, диаграммы, количественные характеристики. По каждой главе и работе сделаны выводы. Выводы и рекомендации полностью обоснованы и логично вытекают из полученных результатов работы.

Научная новизна исследования

1. На основании комплексного морфологического исследования, включающего в себя оценку иммунофенотипа с применением программной компьютерной морфометрии, получены новые данные об особенностях изменений нейронов различных цитоархитектонических областей гиппокампа.

2. Впервые установлена пространственная иммунофенотипическая гетерогенность гиппокампа в процессе старения и при моделировании комбинированного стрессового воздействия.

3. Уточнены морфофункциональные изменения в реализации нейропротективных механизмов, нейронального повреждения и аутофагии в дорсальном и вентральном отделах гиппокампа при старении и при комбинированном стрессе.

4. Констатированы различные механизмы клеточной гибели при длительном стрессе у взрослых крыс, по сравнению со стареющими в различных цитоархитектонических областях гиппокампа.

5. На основании установленных морфофункциональных различиях в дорсальном и вентральном отделах гиппокампа впервые определены регион-специфические структурные механизмы адаптации гиппокампа стареющего организма к стрессовому воздействию.

6. 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.

Достоверность полученных результатов и выводов диссертации

Выполненное диссертационное исследование полностью соответствует современным принципам доказательной медицины. Корректно проведено экспериментальное исследование, одобрено этическим комитетом. Достоверность исследования подтверждается достаточным количеством изученного материала (40 экспериментальных животных). Достоверность полученных данных обеспечивается использованием современных средств и методик проведения исследования. В исследовании наряду со световой микроскопией обоснованно использован широкий спектр гистохимических окрасок, иммуногистохимических маркеров и программное компьютерное морфометрическое исследование материала. В работе приведен убедительный подробный статистический анализ полученных данных. Таким образом, полученные автором данные достоверны, и можно говорить о возможности проецирования результатов на популяционные группы.

Теоретическая значимость и практическая ценность результатов

Диссертационное исследование М.Р. Эковой по своей направленности и содержанию является фундаментальным исследованием, результаты исследования существенно уточняют данные об особенностях гистологического строения дорсального и вентрального отделов гиппокампа при старении и раскрывают патоморфологические изменения данных отделов 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.

Вопросы и замечания по работе

Принципиальные замечания по работе Эковой М. Р. отсутствуют.

В рамках дискуссии перед автором могут быть поставлены следующие вопросы:

1. Как Вы полагаете, чем детерминированы возрастные регион-специфические различия изменений в гиппокампе?

2. Для практического применения - какие основные критерии патоморфологической диагностики атрофированных нейронов и дистрофически измененных (сморщенных) нейронов?

3. Правомочно ли использовать при атрофических процессах в гиппокампе термин «склероз гиппокампа», который часто встречается в литературе?

Указанные замечания и вопросы не снижают общей положительной оценки диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертация Эковой Марии Рафаэлевны «Морфофункциональные изменения гиппокампа при моделировании комбинированного стресса» является законченной научно-квалификационной работой и содержит решение актуальной научной задачи – установление морфофункциональных изменений дорсального и вентрального отделов гиппокампа при старении и на фоне моделирования комбинированного стрессового воздействия, что имеет важное значение для патологической

анатомии и клеточной биологии, цитологии, гистологии.

По актуальности темы, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и методическому уровню диссертация Эковой Марии Рафаэлевны соответствует квалификационным критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым ВАК Министерства образования и науки РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Экова Мария Рафаэлевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.02 — Патологическая анатомия, 03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология.

Заведующий научно-исследовательской лабораторией патологической анатомии научно-исследовательского отдела нейрохирургической патоморфологии, лучевой и лабораторной диагностики Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А. Л. Поленова – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук по специальности 14.03.02 Патологическая анатомия


Забродская Юлия Михайловна

191014, г. Санкт-Петербург,
ул. Маяковского, д. 12,
телефон +7 (812) 702-37-49 доб.001699,
e-mail: zabrodskaya_yum@almazovcentre.ru

«20» ноября 2017 г.

Подпись Забродская Ю. М.
УДОСТОВЕРЯЮ
Специалист отдела персонала
ФБУ «СЗФМИИ им. Алмазова Росздравнадзора»



Сведения

об официальном оппоненте

по диссертации Эковой Марии Рафаэлевны на тему «Морфофункциональные изменения гиппокампа при моделировании комбинированного стресса» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.02 – Патологическая анатомия, 03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология

| № п/п | Фамилия, имя, отчество | Год рождения, гражданство | Место основной работы, адрес места работы, телефон, email | Ученая степень, шифр специальности | Ученое звание | Основные работы по профилю диссертации |
|-------|----------------------------|---------------------------|---|--|---------------|--|
| 1. | Забродская Юлия Михайловна | 1965, РФ | заведующий научно-исследовательской лабораторией патологической анатомии научно-исследовательского отдела нейрохирургической патоморфологии, лучевой и лабораторной диагностики Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А. Л. Поленова – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12, телефон +7 (812) 702-37-49 | Доктор медицинских наук (14.03.02 – Патологическая анатомия) | - | 1. Клинический случай родоразрешения путем кесарева сечения и последовательного удаления гигантской конвекситальной менигиомы у девочки-подростка [Текст] / И. А. Саввина, В. А. Хачатрян, А. В. Ким, Ю. М. Забродская // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – № 1. – С. 51-54. 2. Хирургическое лечение фокальной корковой дисплазии у детей с медикаментозно резистентной эпилепсией [Текст] / В. А. Хачатрян, М. Р. Маматханов, К. Э. Лебедев, Э. А. Асатрян, Ю. М. Забродская // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. – 2014. Т. 6, № 4. – С. 27-33. |

доб.001699,
zabrodsкая_yum@almazovcentre.ru

3. Соколова, Т. В. Роль глионейронального апоптоза в патогенезе фармакорезистентной эпилепсии [Текст] / Т. В. Соколова, Ю. М. Забродская, Е. Д. Бажанова, Е. В. Казацкая // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2015. – Т. 46, № 4. – С. 71-84.

4. Поражение головного мозга при вирусе иммунодефицита человека (обзор литературы и случаи из практики) [Текст] / В. Е. Олюшин, Л. Н. Маслова, С. С. Кияшко, Б. И. Сафаров, Д. М. Ростовцев, М. М. Тастанбеков, С. В. Пустовой, С. А. Мельченко, В. С. Сидорин, Ю. М. Забродская, К. И. Себелев // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. – 2016. – Т. № 2. – С. 67-76.

5. Экстрапонтинный миелинолиз, развившийся после аневризматического субарахноидального кровоизлияния (случай из практики и обзор литературы) [Текст] / С. А. Горощенко, А. Ю. Иванов, Л. В. Рожченко, Н. Е. Иванова, Ю. М. Забродская, О. Ю. Размологова, А. Н. Кондратьев, Е. Г. Потемкина, А. Ю.

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | <p>Дмитриевская, Г. П. Благодарумова, С. Д. Раджабов, А. Е. Петров, А. А. Иванов, П. С. Синицын, В. В. Бобинов // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2016. – Т. 80, № 6. – С. 82-87.</p> <p>6. Диагностика и результаты хирургического лечения эпилепсии у детей со структурными изменениями головного мозга [Текст] / Э. А. Асатрян, К. Б. Абрамов, М. Р. Маматханов, К. Э. Лебедев, А. Ю. Ефимцев, Ю. М. Забродская, К. И. Себелев, Д. В. Рыжкова, Г. Е. Труфанов, В. А. Хачатрян // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 40-50.</p> |
|--|--|--|--|--|--|

Официальный оппонент, доктор медицинских наук
18 ноября 2017

Ю. М. Забродская

