

УТВЕРЖДАЮ  
Заместитель начальника  
Военно-медицинской академии  
по научной работе  
доктор медицинских наук, доцент  
Е.В. Ивченко



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Медникова Дмитрия Сергеевича на тему «Морфофункциональные изменения гиппокампа при экспериментальном моделировании цереброваскулярной болезни», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – патологическая анатомия

**Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.**

Представленная диссертационная работа посвящена одной из актуальных задач современной патологической анатомии – изучению закономерностей морфофункциональных изменений гиппокампа при экспериментальном моделировании цереброваскулярной болезни.

Являясь междисциплинарной проблемой, цереброваскулярные болезни привлекают внимание как научно-прикладной, так и практической медицины. Безусловный интерес в исследованиях связан не только с поиском потенциальных фармакологических и терапевтических мишеней для борьбы с острыми и хроническими формами цереброваскулярной болезни, но и детализацией патогенетических аспектов нейронального повреждения, уточнением механизмов клеточной гибели, аутофагии и адаптивных изменений.

Известно, что одной из наиболее уязвимых для ишемии структур головного мозга является гиппокамп. Среди множества функций гиппокампа: пространственное ориентирование, участие в механизмах обучения и памяти, участие в поведенческих реакциях, формировании эмоций. В звеньях патогенеза гипоксического повреждения нейронов, основное значение имеют оксидативный и нитрозативный стресс, нарушение баланса внутриклеточных потенциалопределяющих ионов, эксайтотоксичность, активация нейровоспаления. Каждый из этих механизмов в разной степени обуславливает как первичное, так и вторичное повреждение нейронов, зачастую заканчивающееся гибелью клетки. Перспективным в отношении оценки повреждения, компенсаторно-приспособительных возможностей и влияния на регулирующую клеточную смерть могут быть биохимические маркеры, визуализируемые при иммуногистохимическом исследовании.

**Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

В проведенном диссертационном исследовании представлены приоритетные научные результаты, имеющие важное фундаментальное и прикладное значение.

В результате проведенных экспериментов впервые установлено, что в гиппокампе крыс при экспериментальном моделировании цереброваскулярной болезни процессы обратимого и необратимого повреждения преобладают в зонах CA1 и CA3 пирамидного слоя и выражаются в значительном нарушении цитоархитектоники, связанным с дегенеративными изменениями нейронов и адаптационной реорганизацией нейропиля.

Впервые при исследовании механизмов регулируемой клеточной гибели показано, что в пирамидных нейронах CA1 гиппокампа крыс при экспериментальном моделировании цереброваскулярной болезни наиболее выражено увеличение экспрессии маркера каспаз-независимого апоптоза AIF

в сочетании с различиями в экспрессии проапоптотического маркера *bax* на фоне отсутствия экспрессии каспазы-3.

Установлено, что в CA1 пирамидного слоя гиппокампа крыс при моделировании цереброваскулярной болезни, как свидетельство нарушения NMDAR-опосредованной нейротрансмиссии, увеличивается экспрессия сериновой рацемазы, что сопровождается транслокацией иммунореактивного материала в дендриты, располагающиеся в радиальном слое. Показана адаптивная реакция астроцитарной глии, сопровождающаяся увеличением относительной плотности нейропиля, реактивного астроглиоза и увеличением экспрессии астроцитарного белка GFAP.

Впервые при экспериментальном моделировании цереброваскулярной болезни с использованием иммуногистохимического метода показаны различия экспрессии трех изоформ NO-синтаз (iNOS, eNOS, nNOS) в нейронах и нейропиле, а также в эндотелии капилляров, что сопровождается увеличением экспрессии iNOS во всех зонах гиппокампа, при этом наиболее выраженным в CA3 пирамидного слоя гиппокампа крыс с моделируемой гипертензивной энцефалопатией.

Впервые при проведении многоуровневого патоморфологического исследования показано, что повреждение нейронов пирамидного слоя гиппокампа крыс при моделировании гипертензивной энцефалопатии сопровождается увеличением цитоплазматической экспрессии маркеров аутофагии *beclin 1* и *LAMP-2* в нейронах пирамидного слоя CA2, что является морфологическим признаком активации механизмов аутофагии в сочетании с активацией нейропротективных процессов и подтверждается увеличением экспрессии белков теплового шока *Hsp70* во всех зонах гиппокампа.

Полученные данные расширяют современные представления о морфологических изменениях в гиппокампе при ишемии головного мозга. Автором сформулирована оригинальная научно-теоретическая концепция об особенностях цитоархитектонической и иммунофенотипической организации

гиппокампа в условиях моделируемой гипертензивной энцефалопатии и моделируемого стеноза сонных артерий, что рассматривается как ключевой морфофункциональный субстрат в процессах нейронального повреждения, клеточной гибели, адаптивных и репаративных изменениях.

**Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.**

Теоретическая значимость проведенного исследования заключается в его фундаментальности, так как полученные результаты существенно расширяют представления о морфофункциональных изменениях гиппокампа при моделировании гипертензивной энцефалопатии и стеноза сонных артерий. Результаты данной работы имеют важное значение для патологической анатомии.

Рецензируемая работа имеет также и практическую значимость, так как результаты проведенного исследования могут быть использованы для дальнейшего поиска оптимальных методов патологоанатомической диагностики и эффективных способов коррекции состояний, связанных с ишемией головного мозга.

Основные результаты работы использованы в образовательном процессе на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, внедрены в научную работу ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», практическую работу ГБУЗ «Волгоградское областное патологоанатомическое бюро» и ЧУЗ «РЖД-Медицина».

Работа Медникова Д. С. выполнена в рамках НИОКТР кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России АААА-А17-117022850040-4 от 28.02.2017г. «Морфофункциональные аспекты процессов адаптации, повреждения, регенерации, нарушений обмена веществ при инфекционных заболеваниях, болезнях системы кровообращения, заболеваниях нервной, эндокринной и других систем».

## **Структура и содержание работы.**

Диссертация имеет традиционную структуру. Во введении отражены актуальность данного исследования, его научная и практическая значимости, а также основные положения, выносимые на защиту. Автором четко сформулирована цель исследования, для реализации которой поставлено 4 задачи, дана информация об апробации, научных публикациях, результатах внедрения в научно-практическую работу, отражен личный вклад автора в исследование.

В главе 1 диссертации представлен аналитический обзор современной литературы и фундаментальных работ по исследуемой проблеме. Глава состоит из трех подглав, в которых в полной мере отражены современные представления о цереброваскулярной болезни, способах ее экспериментального моделирования с учетом достоинств и недостатков каждой из моделей, а также имеющиеся на сегодня сведения о развивающихся в условиях ишемии морфофункциональных изменениях в нейронах и нейропиле гиппокампа.

Глава 2 посвящена описанию материала и методов и состоит из трех частей, в которых подробно отражены способы экспериментального моделирования гипертензивной энцефалопатии, стеноза сонных артерий, фармакологическая коррекция гипертензивной энцефалопатии; приводится описание использованных в работе методов качественного и количественного анализа, а также статистическая обработка и анализ данных.

Результаты исследования и обсуждение полученных результатов подробно изложены в последующих главах, в которых представлены морфофункциональные изменения гиппокампа крыс при моделировании гипертензивной энцефалопатии, при моделировании стеноза общих сонных артерий и при фармакологической коррекции. Первая подглава посвящена особенностям морфологических изменений и сравнительной иммунофенотипической характеристике различных зон гиппокампа крыс при моделируемой гипертензивной энцефалопатии, во второй подглаве

рассматривается патоморфологическая и иммуногистохимическая характеристика гиппокампа крыс при моделировании стеноза общих сонных артерий. Третья подглава посвящена морфометрическому исследованию гиппокампа крыс с моделируемой гипертензивной энцефалопатией и фармакологической коррекцией препаратами глиатилин и с-40. Заключение написано в форме обсуждения полученных результатов, где рассматриваются и обобщаются полученные результаты с данными литературы.

Работа хорошо иллюстрирована. Количественные данные сведены в таблицы и графики, логично размещены в тексте работы. Фотографии хорошего качества выполнены в цвете и сгруппированы, что позволяет воспринимать описываемые морфологические процессы в целом. 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. Статистическая обработка данных проведена адекватно, с учетом вариабельности и с применением соответствующих методов анализа, что позволяет считать сформулированные автором результаты достоверными. Сформулированные автором выводы логически следуют из фактических результатов, полученных в ходе исследования, и отражают их в полном объеме.

По теме диссертации опубликована 23 научные работы, из них 10 в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, в том числе 3 из перечня журналов, индексируемых базой данных Scopus и 1 из перечня журналов, индексируемых базой данных Web of Science.

Автореферат и публикации полностью отражают основные положения диссертационной работы.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.**

Полученные автором результаты, а также сформулированные на основе их анализа выводы могут быть в значительной степени экстраполированы на человеческий организм и после проведения соответствующих исследований внедрены в патологоанатомическую работу для дифференциальной диагностики состояний, связанных с острой и хронической ишемией головного мозга. Результаты морфологического исследования гиппокампа могут быть использованы при проведении научно-исследовательских работ по изучению механизмов влияния ишемии головного мозга на процессы нейронального повреждения, репаративных возможностей и аутофагии, а также при разработке фармакологических препаратов направленного действия.

Полученные данные могут быть использованы в учебном процессе для преподавания патологической анатомии в высших медицинских учебных учреждениях, а также в программах циклов повышения квалификации и тематических семинаров.

### **Замечания к работе.**

Принципиальных замечаний в работе Медникова Д.С. не выявлено. При этом в процессе изучения диссертации возник ряд вопросов:

1. Чем обусловлены, по вашему мнению отличия в морфологической картине повреждения нейронов в различных отделах гиппокампа у животных при моделировании хронической недостаточности мозгового кровообращения?

2. Как вы объясняете выявленную в обеих экспериментальных группах асимметричность нейронального повреждения?

### **Заключение.**

Диссертация Медникова Дмитрия Сергеевича на тему «Морфофункциональные изменения гиппокампа при экспериментальном моделировании цереброваскулярной болезни», представленная к защите на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи – определение морфофункциональных изменений в различных зонах гиппокампа в условиях моделируемой цереброваскулярной болезни, имеющей существенное значение для патологической анатомии.

По актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании кафедры патологической анатомии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО России, протокол № 5/2022 от 4 мая 2022 г.

Заведующий кафедрой патологической анатомии  
доктор медицинских наук  
профессор

Чирский Вадим Семёнович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Чирского Вадима Семеновича заверяю.





### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по кандидатской диссертации Медникова Дмитрия Сергеевича на тему:  
«Морфофункциональные изменения гиппокампа при экспериментальном моделировании цереброваскулярной болезни»  
(специальность 3.3.2. – Патологическая анатомия)

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Сокращенное название организации	ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ
Руководитель организации	Начальник Военно-медицинской академии, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Крюков Евгений Владимирович
Адрес организации	194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6 лит. Ж
Телефон/факс	8(812)667-71-18
Адрес эл.почты	vmeda-nio@mil.ru
Веб-сайт	<a href="http://www.vmeda.mil.ru">http://www.vmeda.mil.ru</a>

#### Список основных публикаций работников ведущей организации, составивших отзыв

№	Ф.И.О. работников ведущей организации	Название работы	Выходные данные
1	Жданов К.В., Чирский В.С., Захаренко С.М., Коваленко А.Н., Козлов К.В., Наливкина Н.А., Шарбханов В.В., Касьяненко К.В., Сборец А.А.	К вопросу о клинико-морфологической характеристики генерализованных форм менингококковой инфекции у лиц молодого возраста	Известия Российской военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 40. – № S1. – С. 22-25.
2	Сапронова А.С., Соловьева Т.С.	Диагностическое значение лабораторных показателей крови в оценке тяжести ишемического инфаркта головного мозга	Известия Российской военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 40. – № S1-3. – С. 288-292.

3	Ништ А. Ю., Фомин Н. Ф., <b>Чирский В. С.</b>	Ранения периферических нервов с обширными дефектами: экспериментальные и топографо-анатомические подходы к обоснованию ускоренной реиннервации тканей	Военно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 341. – № 11. – С. 35-38.
4	Жданов К.В., Коваленко А.Н., <b>Чирский В.С.</b> , Захаренко С.М., Наливкина Н.А., Шарабханов В.В., Иванов К.С., Шишкин М.К., Яременко М.В., Хайрутдинова Р.А.	Клинико - патоморфологическая характеристика менингококковой инфекции с летальным исходом у лиц молодого возраста	Военно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 341. – № 12. – С. 35-40.
5	Прокудин М.Ю., Мартынов Б.В., Свистов Д.В., Литвиненко И.В., Имянитов Е.Н., <b>Чирский В.С.</b> , Бушуров С.Е., Яковенко А.И., Чемодакова К.А., Клиценко О.А., Горустович О.А., Медведева Г.Ф., Булатов А.Р.	Генетические биологические маркеры глиальных опухолей головного мозга: мутации в генах изоцитрадегидрогеназ 1 и 2	Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т. 19. – № 4. – С. 59-66.
6	Шарабханов В.В., Жданов К.В., Захаренко С.М., Сидоренко С.В., Мартенс Э.А., Иванов К.С., Яременко М.В., Коваленко А.Н., Наливкина Н.А., Касьяненко К.В., Козובה А.И., Непомнящих М.Н.	Последствия перенесенной менингококковой инфекции тяжелого течения	Лечение и профилактика. – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 71-76.
7	Ништ А.Ю., Фомин Н.Ф., <b>Чирский В.С.</b> , Орлов В.П.	Результаты восстановления периферических нервов по типу "конец-в-бок" в эксперименте и перспективы применения данного метода для двигательной реиннервации при травмах периферических нервов	Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. – С. 189.
8	Ништ А.Ю., <b>Чирский В.С.</b> , Фомин Н.Ф.	Морфологическая характеристика изменений периферических нервов и тканей целевых зон при соединении периферических нервов по типу "конец-в-бок" в эксперименте	Клиническая и экспериментальная морфология. – 2020. – Т. 9. – № 1. – С. 40-48.

9	Бисага Г.Н., <b>Чирский В.С.</b> , Балдуева И.А., Нехаева Т.Л.	Определение эпитопов белков Центральной нервной системы, участвующих в формировании аутоиммунного ответа у больных с рассеянным склерозом, как этап разработки метода индукции специфической иммунотолерантности	Гены и Клетки. – 2019. – Т. 14. – № 2. – С. 26-31.
10	Ништ А.Ю., Фомин Н.Ф., <b>Чирский В.С.</b>	Соединение нервов по типу "конец-в-бок": ожидание и действительность	Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – № 1(61). – С. 203-208.
11	Толкач П.Г., Башарин В.А., <b>Соловьева Т.С.</b> , Чудаков В.С.	Оценка эффективности применения ацизола и гипербарической оксигенации для коррекции нарушений функций центральной нервной системы у лабораторных животных после отравления оксидом углерода	Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2018. – Т. 19. – С. 131-145.

Заместитель начальника Военно-медицинской академии  
по научной работе,  
доктор медицинских наук, доцент

Е.В. Ивченко

«15» апреля 2022 г.

