

ОТЗЫВ

официального оппонента,

доктора медицинских наук, профессора Туманова Владимира Павловича на диссертацию Медникова Дмитрия Сергеевича на тему «Морфофункциональные изменения гиппокампа при экспериментальном моделировании цереброваскулярной болезни», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.2. – Патологическая анатомия

Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование Медникова Дмитрия Сергеевича посвящено изучению закономерностей морфофункциональных изменений гиппокампа при моделировании цереброваскулярной болезни. Распространенность основных факторов развития цереброваскулярной болезни (ЦВБ) – атеросклероза, гипертонической болезни, сахарного диабета, наряду с отчетливой тенденцией к увеличению продолжительности жизни, приводят к неуклонному росту в группе ЦВБ хронических прогрессирующих форм. Ограниченность перспектив восстановления утраченных функций мозга, сложности в реабилитации и адаптации пациентов с тяжелыми формами ЦВБ определяют поиск и разработку методов, направленных на диагностику самых ранних проявлений ишемии головного мозга, оптимизацию подходов к прогнозированию и лечению пациентов с додементными стадиями. В этой связи особый интерес приобретает всестороннее исследование гиппокампа, как центральной структуры лимбической системы, участвующей в формировании и регуляции когнитивных функций.

Остается открытым вопрос о структурных механизмах адаптации различных регионов гиппокампа в условиях острой и хронической ишемии.

Выявление морфофункциональных изменений гиппокампа в условиях моделирования цереброваскулярной болезни является актуальной проблемой, которая стала основой исследовательской работы Д. С. Медникова.

Научная новизна исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертации Медникова Д. С. впервые с использованием комплексного гистологического и иммуногистохимического метода исследования в сочетании с морфометрическим анализом дана характеристика морфологических изменений, возникающих в гиппокампе крыс при моделировании цереброваскулярной болезни. Показано, что наиболее выраженные признаки обратимого и необратимого нейронального повреждения характерны для CA1 и CA3 пирамидного слоя гиппокампа и сопровождаются реакцией нейропиля на ишемию.

Иммуногистохимическое исследование гиппокампа представлено развернутой характеристикой уровня экспрессии маркеров обратимого повреждения (iNOS, сериновая рацемаза), маркеров процессов адаптации и приспособления (LAMP-2, Beclin-1, GFAP, eNOS, Hsp70, Hsp90), а также взаимоотношения маркеров регуляции клеточной гибели (bax, bcl-2).

Впервые с использованием иммуногистохимического метода обнаружены NOS-зависимые механизмы нейронального повреждения в гиппокампе крыс с моделируемой гипертензивной энцефалопатией и с моделируемым стенозом сонных артерий. Продемонстрировано, что для CA1 пирамидного слоя гиппокампа крыс характерны морфологические признаки эксайтотоксического повреждения, сопровождающиеся увеличением экспрессии сериновой рацемазы с транслокацией иммунопозитивного материала в отростки пирамидных нейронов.

Автором впервые показано, что выраженное повреждение в CA1 пирамидного слоя гиппокампа крыс в условиях моделируемой цереброваскулярной болезни сопровождается усилением экспрессии маркера каспаза-независимого апоптоза AIF при отсутствии экспрессии каспазы-3 и сочетается с признаками активации системы белков теплового шока Hsp70 и Hsp90.

Значимость для науки и практики

Представленная работа имеет несомненную научную и практическую значимость. Теоретическая значимость работы заключается в получении новых данных, которые позволяют расширить современные представления об особенностях морфофункциональных изменений в гиппокампе при цереброваскулярной болезни.

Полученные данные о патоморфологических изменениях в гиппокампе при моделировании цереброваскулярной болезни, включая активацию механизмов клеточной гибели и аутофагии, нейропротективных процессов, можно использовать для преподавания патологической анатомии в высших медицинских учебных заведениях.

Степень завершенности исследования и качество оформления работы

Работа соответствует критерию внутреннего единства, написана хорошим литературным языком, изложена на 176 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, главы с результатами, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и списка литературы. Библиографический указатель содержит 203 источника, из которых 57 – отечественные, 146 – зарубежные. Работа содержит 59 рисунков и 9 таблиц.

Введение сформулировано традиционно и отражает актуальность данного исследования, его научную и практическую значимость, а также основные положения, выносимые на защиту. Автором четко сформулирована цель исследования, для реализации которой поставлено 4 задачи. В данной части диссертации представлена информация об апробации, научных публикациях, результатах внедрения в научно-практическую работу, отражен личный вклад автора в исследование.

В **главе 1** диссертации автор представил обзор современной литературы. 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 методик 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. Приведённый в диссертации анализ современного состояния изучаемой проблемы, позволяет сделать вывод о том, что большая часть авторов не проводит

комплексный анализ морфофункциональных изменений гиппокампа при цереброваскулярной болезни, что дает определённую ценность и новизну исследования Медникова Д.С.

Полученные результаты позволили автору сформулировать 7 выводов, которые соответствуют задачам исследования.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертационной работы опубликовано 23 научные работы, из них 10 в журналах, входящих в перечень 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, в том числе 3 из перечня журналов, индексируемых базой данных Scopus и 1 из перечня журналов, индексируемых базой данных Web of Science. Основные результаты диссертационного исследования докладывались и обсуждались на многих региональных, российских и зарубежных конференциях.

Вопросы и замечания

Как и в большинстве научных исследований, выполненных на объемном экспериментальном материале с использованием различных методов морфологического анализа, диссертационная работа Медникова Д. С. не лишена недостатков. При анализе оппонируемой диссертации обнаружены стилистические погрешности и единичные опечатки. Отдельные микрофотографии имеют недостаточную яркость и неточную цветопередачу. Вышеперечисленные замечания не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку работы. Автореферат отражает основные положения диссертации. Замечаний по оформлению автореферата нет.

Принципиальных возражений по работе нет, сделанные замечания носят уточняющий характер и не умаляют общей положительной оценки работы.

При изучении диссертационной работы возникли вопросы:

1. Чем можно объяснить транслокацию и увеличение экспрессии сериновой рацемазы из перикарионов нейронов пирамидного слоя CA1 гиппокампа в дендриты, располагающиеся в радиальном слое, при моделировании цереброваскулярной болезни?

2. Какая взаимосвязь имеется между обнаруженным Вами при моделировании гипертензивной энцефалопатии увеличением уровня экспрессии маркера аутофагии beclin 1 и процессами повреждения нейронов пирамидного слоя гиппокампа крыс?

Заключение

Выполненная работа характеризует автора как последовательного и тщательного исследователя, а выполненная статистическая обработка полученных данных подтверждает его значимость на заданном уровне и достоверность.

Высокая степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации реализована адекватностью и обоснованностью выбора современных методов комплексного морфологического анализа, грамотным планированием исследований, достаточным и достоверным экспериментальным материалом, наглядными иллюстрациями и табличными данными, проведенной статистической обработкой результатов экспериментов.

Таким образом, диссертационное исследование Медникова Дмитрия Сергеевича «Морфофункциональные изменения гиппокампа при экспериментальном моделировании цереброваскулярной болезни», выполненное под руководством д.м.н., профессора Смирнова Алексея Владимировича является завершенной научно-квалификационной работой и содержит решение актуальной научной задачи – характеристика морфофункциональных изменений гиппокампа в условиях экспериментального моделирования цереброваскулярной болезни, что имеет существенное значение для патологической анатомии.

По актуальности темы, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и методическому уровню

диссертация Медникова Дмитрия Сергеевича полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016г. №335, от 02.08.2016г. №748, от 29.05.2017г. №650, от 28.08.2017г. №1024, от 01.10.2018г. №1168, от 20.03.2021г. №426, от 11.09.2021г. №1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель Медников Дмитрий Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2.— Патологическая анатомия.

Профессор кафедры патологической анатомии и
клинической патологической анатомии
педиатрического факультета
федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени
Н. И. Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук по специальности

3.3.2. – патологическая анатомия,

профессор

Туманов Владимир Павлович

117997, г. Москва,

ул. ул. Островитянова, д. 1,

телефон +7 (495) 434-14-22

E-mail: elena07tumanova@yandex.ru

«23» мая 2022 года

Подпись д.м.н., профессора Туманова Владимира Павловича заверяю:



Сведения
об официальном оппоненте

по диссертации Медникова Дмитрия Сергеевича на тему «Морфофункциональные изменения гиппокампа при экспериментальном моделировании цереброваскулярной болезни» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность, телефон, email	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация – в соответствии с номенклатурой 2021 г.)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасль науки	Основные работы по профилю диссертации
Туманов Владимир Павлович	1939 г.р., РФ	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения	Доктор медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия (медицинские науки)	Профессор	3.3.2. – Патологическая анатомия (медицинские науки)	<p>1. Гуров, Д. Ю. Морфологические изменения нейронов супраоптических ядер гипоталамуса крыс, предрасположенных к алкогольной зависимости / Д. Ю. Гуров, В. П. Туманов, А. В. Смирнов [и др.] [Текст] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 2. – С. 163.</p> <p>2. Гуров, Д. Ю. Морфологические изменения нейронов хвостатого ядра крыс, склонных к формированию алкогольной зависимости / Д.</p>

Российской
Федерации;
г. Москва;
профессор
кафедры
патологической
анатомии и
клинической
патологической
анатомии
педиатрического
факультета;
РФ, 117997, г.
Москва, ул.
Островитянова,
д. 1;
телефон +7 (495)
434-14-22;
[elena07tumanova
@yandex.ru](mailto:elena07tumanova@yandex.ru)

Ю. Гуров, В. П. Туманов, А. В. Смирнов [и др.] [Текст] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 7-11.

3. Смирнов, А. В. Нейроморфологическая характеристика хвостатого ядра крыс, склонных к формированию алкогольной зависимости / А. В. Смирнов, В. П. Туманов, Н. В. Григорьева [и др.] [Текст] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2019. – № 4. – С. 54-57.

4. Быхалов, Л. С. Патоморфоз ВИЧ-ассоциированного туберкулёза на примере туберкуломы головного мозга / Л. С. Быхалов, В. П. Туманов, Д. С. Соснин [и др.] [Текст] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 252.

5. Смирнов А. В. Морфофункциональные механизмы повреждения нейронов при ишемии головного мозга / А. В. Смирнов, Е. В. Горелик, В. П. Туманов [и др.] [Текст] //

						Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 5-10.
--	--	--	--	--	--	---

Проректор по научной работе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России,
д.б.н., профессор РАН



«14» апреля 2022 года

Д. В. Ребриков