

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Третьяковой Лии Викторовны
на тему: «**ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ДИСТАНТНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ
ГИППОКАМПА В РЕЗУЛЬТАТЕ ФОКАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА:
КОРТИКОСТЕРОИДНАЯ СИСТЕМА И НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ**»,
представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных

Актуальность темы исследования

Черепно-мозговые травмы (ЧМТ) являются большой проблемой неврологии. Показатели распространенности ЧМТ в мире варьируют, составляя от 95 до 783 на 100 тыс. населения в год (Сабиров и др., 2019). Особенностью данной патологии является то, что повреждение головного мозга при ЧМТ приводит не только к гибели непосредственно пораженных частей мозга, но и развитию коморбидных когнитивных и эмоциональных дисфункций, которые предположительно могут быть связаны с нарушением активности гиппокампа. Причем речь идет о дистантном повреждении, поскольку при травме непосредственно ткань гиппокампа может оставаться сохранной. Высокая вероятность нарушений работы гиппокампа отмечается и при других видах центральных патологий – ишемии, центральных инфекциях и других. Причины такой повышенной чувствительности данной структуры мозга к разным патологическим состояниям остаются малоизученными. Согласно гипотезе, которая выдвигается и доказывается в данной работе, причинами дистантного повреждения гиппокампа при ЧМТ может быть развитие нейровоспаления и сопровождающее его длительное повышение уровня глюкокортикоидов.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста и иллюстрирована 49 рисунками. В целом, диссертация Л.В. Третьяковой построена по традиционному плану, она состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов исследования, заключение и выводы, список сокращений, список литературы.

Во «Введении» обоснована актуальность диссертационного исследования, отражена новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы цели и задачи, описаны положения, выносимые на защиту, отражены данные об апробации работы, публикациях и личном вкладе автора.

В «Обзоре литературы» приводится подробный анализ литературы по теме исследования: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, глюкокортикоидным и минералокортикоидным рецепторам, про- и противовоспалительным эффектам кортикостероидов, различным аспектам нейровоспаления, в частности, обсуждается роль в нейровоспалении различных типов глиальных клеток, про- и противовоспалительных цитокинов, рассматриваются различные аспекты связи кортикостероидов и нейровоспаления. Также большое внимание уделяется использованной экспериментальной модели ЧМТ. Структура и содержание раздела «Обзор литературы» диссертации свидетельствует о компетентности автора в области исследуемой проблематики.

В разделе «Материалы и Методы» детально описана структура экспериментов, исследуемые животные и используемые методы. Сильной стороной работы является комплексный подход, включающий несколько экспериментальных моделей, методы молекулярной биологии (ОТ-ПЦР, иммуноферментный анализ), гистологические методы (морфологический анализ и метод иммуногистохимии), метод оценки поведения, фармакологический метод и методы статистического анализа. То есть, это хороший, полноценный набор методов, необходимый и достаточный для решения поставленных задач. Стоит отметить использование двух контрольных групп – интактных животных и крыс с трепанацией черепа, что, безусловно, повышает качество исследования. Сильной стороной работы является также то, что исследуемые показатели изучаются в динамике, что позволяет проанализировать различные этапы развития патологического процесса.

Полученный обширный экспериментальный материал изложен в главе «Результаты исследования» на 43 страницах и 45 рисунках. Результаты описаны достаточно подробно и разделены на три больших подраздела, а также содержат большое количество иллюстративного материала. В первом подразделе охарактеризованы изменения морфологии, концентрации кортикостерона и основных провоспалительных цитокинов, а также экспрессии генов, ассоциированных с нейровоспалением и стресс-реакцией, и генов микроглиальных маркеров в раннем периоде после латерального гидродинамического удара. Второй подраздел содержит результаты о влиянии агониста глюкокортикоидного рецептора дексаметазона на морфологию микроглии и экспрессию генов, ассоциированных с нейровоспалением, во время острого нейровоспаления в гиппокампе. Третий подраздел содержит результаты по влиянию антагонистов глюкокортикоидного и минералокортикоидного рецепторов мифепристона и спиронолактона, соответственно, на морфологию микроглии и экспрессию генов, ассоциированных с нейровоспалением, во время острого нейровоспаления в гиппокампе.

В «Обсуждении полученных результатов» диссертант анализирует итоги своего исследования в рамках современных представлений. Основываясь на этом, Третьякова Л.В. выделяет новые аспекты, которые могут оказаться важными для установления механизмов развития посттравматических расстройств в когнитивной и эмоциональной сферах, а также для возможной разработки терапии данных расстройств.

В «Заключении» диссертант обобщает результаты, полученные в ходе исследования. «Выводы» обоснованы и соответствуют полученным результатам. Список литературы включает 6 отечественных и 189 зарубежных источников литературы.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Данная работа расширяет представления о процессах, протекающих в различных частях гиппокампа при ЧМТ, а также о роли глюкокортикоидов и нейровоспаления в повреждении гиппокампа при данной патологии. Впервые на модели латерального гидродинамического удара проведено подробное изучение динамики гибели нейронов и развития микроглиоза в гиппокампе, описана динамика экспрессии генов провоспалительных цитокинов в зависимости от близости к месту травмы, проведен дифференциальный анализ этих показателей в дорсальном и вентральном гиппокампах, изучен вклад глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов в регуляцию локального нейровоспаления, индуцированного введением ЛПС.

Практическая значимость полученных автором результатов

Диссертант выполнил работу на высоком методическом уровне и получил новые актуальные данные не только для фундаментальной биологии, но и для медико-биологических разработок. Данные, полученные в работе, могут быть использованы при разработке новых методов лечения когнитивных и эмоциональных расстройств, возникающих в следствии ЧМТ, а также при подготовке к лекциям по соответствующим медицинским и биологическим специальностям.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, сформулированных в диссертации

Полученные в диссертации результаты имеют высокую степень достоверности, поскольку были использованы достаточные размеры выборок и грамотные статистические методы. Выводы согласованы с поставленными задачами и результатами. Высокий

уровень полученных результатов подтвержден публикациями в рецензируемых журналах и выступлениями на российских и международных конференциях и школах.

Соответствие содержания автореферата содержанию диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

По теме диссертации опубликовано 3 печатных работы, все в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации и международных журналах, индексируемых в базе Web of Science/Scopus.

Замечания по работе

1. При анализе поведения был использован только один тест - тест предпочтения сахарозы. Не было проведено тестирования когнитивных функций, в большей степени связанных с активностью дорзального гиппокампа.
2. Имеются небольшие недочеты в оформлении – не все сокращения, встречающиеся в тексте, поименованы в списке условных обозначений. Указанные замечания не снижают значимости полученных результатов и не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования Л.В. Третьяковой. Объем выполненных исследований достаточен для диссертации на соискание степени кандидата биологических наук.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов

диссертационной работы

Полученные в диссертационной работе Третьяковой Л.В. результаты и выводы могут быть использованы научно-исследовательскими институтами для планирования экспериментальных и клинических исследований по теме отдаленных последствий черепно-мозговых травм на гиппокамп, а также по участию глюкокортикоидов в течение локального нейровоспаления. Также полученные результаты могут быть использованы при разработке учебных курсов в медицинских ВУЗах.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Третьяковой Лии Викторовны «Исследование механизмов дистантного повреждения гиппокампа в результате фокального повреждения мозга: кортикостероидная система и нейровоспаление» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. в действующей редакции, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. «Физиология человека и животных» (биологические науки).

Официальный оппонент:

к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории Молекулярных механизмов нейронных взаимодействий Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института Эволюционной Физиологии и Биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук (ИЭФБ РАН)

02.12.2022



Зубарева Ольга Евгеньевна

Адрес места работы:

194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза д.44, ИЭФБ РАН

Тел.: +7-911-987-02-37

e-mail: ZubarevaOE@mail.ru

Подпись в.н.с. Зубаревой О.Е. удостоверяю:

Директор ИЭФБ РАН,
д.б.н., член-корреспондент РАН



М.Л. Фирсов