

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор – проректор по научной
деятельности федерального государственного
автономного образовательного учреждения
высшего образования «Казанский
(Приволжский) федеральный университет»,
д.ф.м.н., профессор
Гагорский Дмитрий Альбертович

«28» ноя



ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Казанского (Приволжского) федерального университета на диссертационную работу Третьяковой Лии Викторовны

«ИССЛЕДОВАНИЕ ДИСТАНТНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГИППОКАМПА ПРИ ФОКАЛЬНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МОЗГА: КОРТИКОСТЕРОИДНАЯ СИСТЕМА И НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ»,

представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – физиология человека и животных

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Третьяковой Л.В. посвящена важной теме биологии и медицины – изучению возможных механизмов дистантного повреждения гиппокампа после черепно-мозговой травмы. Случаи черепно-мозговых травм широко распространены, что является проблемой современной медицины. Известно, что у большого количества пациентов в отсроченном периоде (>1 мес) после черепно-мозговой травмы развиваются расстройства когнитивной и эмоциональной сфер, что характерно для нарушения работы гиппокампа. Однако повреждение гиппокампа в данном случае является дистантным, так как гиппокамп в момент травмы напрямую не затрагивается. Механизм развития такого повреждения, индуцированного черепно-мозговой травмой, а также гетерогенность ответа вдоль дорсовентральной оси гиппокампа и между полушариями остаются не ясными. Черепно-мозговая травма запускает не только множество процессов в поврежденных тканях (в частности, гибель клеток, микроглиоз, нейровоспаление), но

и системный ответ, включающий в себя активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и, как следствие, повышение уровня глюкокортикоидов (кортизола у людей, кортикостерона у грызунов) в крови. Есть предположение, что именно выпешший из-под контроля нейровоспалительный процесс может лежать в основе посттравматических когнитивных и эмоциональных расстройств, причем продолжительное повышение уровня глюкокортикоидов после черепно-мозговой травмы может быть одним из ключевых факторов, способствующих потере контроля над нейровоспалением. Диссертационная работа Третьяковой Л.В. расширяет представления о процессах, протекающих в различных частях гиппокампа в ранний период после черепно-мозговой травмы, а также роли глюкокортикоидов и нейровоспаления в повреждении гиппокампа при данной патологии.

Структура и содержание диссертации

Структура и содержание диссертации Третьяковой Л.В. соответствуют требованиям ВАК. Диссертация построена по традиционному плану и разбивается на следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение полученных результатов, заключение и выводы. Диссертация содержит 49 рисунков, 1 таблицу, изложена грамотным академическим языком на 114 страницах машинописного текста.

В разделе «Введение» автор обосновывает актуальность проблемы исследования, его новизну и значимость, формулирует цели, задачи и положения, выносимые на защиту, а также дает сведения о публикациях и выступлениях на научных конференциях.

Раздел «Обзор литературы» дает представление о состоянии изучаемой проблемы, а также включает в себя ссылки на ключевые работы в данной области, как зарубежных, так и отечественных исследователей. Диссертант описывает структуру гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, её основные эффекторные молекулы и их мишени (глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы). Далее, диссертант кратко перечисляет и описывает основных участников нейровоспалительного процесса – микроглию, про- и противовоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6, TNF α , CCL2, TGF β). После этого, автор подробно излагает неоднозначное действие глюкокортикоидов, а именно их возможные про- и противовоспалительные эффекты. В заключение обзора литературы Третьякова Л.В. описывает применяемые экспериментальные модели черепно-мозговой травмы и их последствия, из чего логично переходит к изложению «Материалов и Методов». Рубрикация раздела «Обзор литературы» диссертации свидетельствует о компетентности автора в области исследуемой проблематики.

В разделе «Материалы и методы» подробно описаны схемы экспериментов, исследуемые группы животных и методики проведенных исследований. Для решения поставленных задач были использованы современные морфологические, биохимические и молекулярные методы - окрашивание срезов по Нисслю, иммуногистохимическое окрашивание, иммуноферментный анализ, ПЦР в «реальном времени».

Раздел «Результаты» содержит большое количество иллюстративного материала, изложенного подробно и наглядно. Наиболее объемная часть результатов характеризует морфологию, концентрацию кортикостерона и основных провоспалительных цитокинов, а также экспрессию генов, ассоциированных с реакцией на стресс и нейровоспалением, и генов микроглиальных маркеров в раннем периоде после фокального повреждения мозга на модели латерального гидродинамического удара. Кроме того, в данном разделе приведены результаты, демонстрирующие эффекты активации глюкокортикоидного рецептора дексаметазоном, а также ингибирования глюкокортикоидного и минералокортикоидного рецепторов мифепристоном и спиронолактоном, соответственно, на экспрессию генов, связанных с нейровоспалением, и морфологию микроглии в условиях острого нейровоспаления в гиппокампе.

В разделе «Обсуждение полученных результатов» автор анализирует итоги своей работы в свете современных представлений, а также с учетом литературных источников. По итогам обсуждения диссертант выделяет новые аспекты, которые могут быть важны для понимания механизмов развития посттравматических когнитивных и эмоциональных расстройств после ЧМТ, а также разработки возможной терапии этих расстройств.

В «Заключении» автор обобщает полученные результаты и подводит к «Выводам», которые полностью соответствуют поставленным задачам исследования.

Новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Третьякова Л.В. получила новые, интересные и актуальные данные о развитии морфологических изменений и течении стрессового и нейровоспалительного ответов во всех отделах гиппокампа (дорсальный и вентральный гиппокампы ипсилатерального и контралатерального полушария) после латерального гидродинамического удара. Автором впервые подробно показано, что после черепно-мозговой травмы нейровоспалительный процесс распространяется на дорсальный и вентральный гиппокампы ипсилатерального полушария и только дорсальный гиппокамп контралатерального полушария.

Третьяковой Л.В. впервые для данной модели обнаружено, что после травмы динамика изменения концентрации кортикостерона в крови и гиппокампе совпадает. Также в данной работе впервые показано, что возникающие в гиппокампе после латерального гидродинамического удара гибель нейронов и микроглиоз со временем распространяются вдоль его септотемпоральной оси и между полушариями.

Диссертант впервые показал, как локальная модуляция активности глюкокортикоидного и минералокортикоидного рецепторов влияет на компоненту нейровоспаления, связанную с экспрессией генов цитокинов, и на состояние микроглии в гиппокампе.

Значимость полученных автором результатов для науки и производства

Работа Третьяковой Л.В. выполнена на высоком методическом уровне и содержит новые данные, которые актуальны не только для фундаментальной биологии, но и для медико-биологических разработок. Эти данные могут быть полезны при формировании подходов к лечению и профилактике расстройств когнитивного и эмоционального спектров, в патогенезе которых присутствуют нейровоспаление, микроглиоз и гибель нейронов в гиппокампе.

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

Полученные Третьяковой Л.В. результаты имеют высокую степень достоверности, поскольку подтверждаются достаточным количеством экспериментальных животных и использованием адекватных статистических методов. Выводы соответствуют поставленным задачам и согласуются с полученными результатами. Высокий уровень полученных результатов подтверждается публикациями результатов работы в трёх статьях в рецензируемых журналах и апробацией работы 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. Автор в статистическом анализе данных для определения достоверных различий использовал уровень значимости $\alpha = 0,00625$ и $0,00125$. Как правило в большинстве исследований используют значения уровня значимости $0,01$ и $0,005$. На основании чего используются такие значения?
2. Автор в подписях рисунках часто использует термин «тенденция», обозначая различия в полученных данных. Но в разделе 3.6 «Статистика» нет описание, что он подразумевает в этом случае, а также нет объяснение, на основании чего используется этот термин.
3. Рисунок 14 b-d в подписях к оси Y содержатся русские названия провоспалительных цитокинов, хотя везде по тексту используются английские обозначения. Кроме того, в тексте результатов нет описания этих данных.
4. Список условных обозначений избыточен и не содержит всех сокращений, используемых по тексту.
5. Из методики непонятно, как рассчитывались концентрации веществ, вводимых в гиппокамп. Так, на стр 37 автор пишет – «Для модуляции функционирования ГР и МР использовали Декс ($0,05$ г/л; DI756, Sigma, USA)», а затем «Дозы вводимых экспериментальных веществ (мкг) были следующими: $m(\text{Декс}) = 0,05\dots$ ». Какие концентрации Дексаметзона использовались, и был ли гистологический контроль введения веществ в гиппокамп?
6. Из обсуждения полученных результатов не совсем понятны механизмы отсроченного действия ЧМТ?

Данные замечания не снижают ценности диссертации, не несут принципиального характера и являются уточняющими.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в диссертационной работе Третьяковой Лии Викторовны результаты и выводы могут быть использованы в различных учреждениях, занимающихся проблемами отдаленных последствий черепно-мозговых травм, а также при подготовке лекционных курсов для научных кадров биологических и медицинских специальностей.

**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 Л.В. является самостоятельным законченным исследованием, полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных», а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

Сведения о ведущей организации: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Адрес: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18

Тел.: +7 (843) 9392903

Адрес электронной почты: public.mail@kpfu.ru

Адрес официального сайта организации: <https://kpfu.ru/>

Доктор биологических наук, профессор,
Заведующий кафедрой физиологии человека и животных
Института фундаментальной медицины и биологии
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский)
Федеральный университет»
420008 Россия, Республика Татарстан,
г. Казань, ул. Кремлевская, 18
+7 (843) 206-52-34 доб. 3551
Guzel.Sitdikova@kpfu.ru
<https://kpfu.ru/Guzel.Sitdikova>

Гузель Фаритовна

Ситдикова Гузель Фаритовна

