

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, профессора Бгатовой Наталии Петровны на диссертационную работу Авдеева Дмитрия Борисовича на тему «Структурно-функциональная постишемическая реорганизация разных отделов головного мозга (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.22 – клеточная биология (биологические науки)

**Актуальность проблемы.** Актуальность исследования Авдеева Дмитрия Борисовича определяется ключевой ролью коры, амигдалы и гиппокампа в осуществлении когнитивных функций, обучения и памяти. В частности, в связи с новой коронавирусной инфекцией возрастает число переболевших с тяжелыми неврологическими осложнениями, с развитием синдрома хронической усталости, депрессии и когнитивной дисфункции. В основе этих заболеваний лежит нарушение микроциркуляции и гипоксия мозга. Поэтому исследование защитных базовых структурных изменений компонентов нервной ткани головного мозга после ишемии является особенно важным для понимания патогенетических механизмов и разработки стратегий коррекции структурно-функциональных нарушений в центральной нервной системе.

Поэтому Авдеев Дмитрий Борисович поставил целью изучение структурно-функциональной организации головного мозга после окклюзии общих сонных артерий в эксперименте для выявления естественных защитных механизмов нервной ткани. Актуальность проблемы, которой посвящена диссертация, сомнений не вызывает, ее решение имеет большое теоретическое и медико-социальное значение.

**Обоснованность и достоверность научных положений, результатов и выводов диссертации.** Обоснованность представленных в диссертационной работе научных положений и выводов основывается, прежде всего, на корректно поставленных задачах, применении адекватных современных методов исследования и статистической обработки данных. Соискатель грамотно использовал иммуногистохимические маркеры изучаемых клеток и процессов. Полученные данные проиллюстрированы микрофотографиями высокого качества,

графиками, таблицами, детально и грамотно обсуждены с привлечением современных литературных данных. Обоснованность научных положений, заключений основывается на согласованности данных эксперимента и научных выводов. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. В своей работе Авдеев Дмитрий Борисович использовал современный методологический подход к планированию и выполнению исследований. Исследование проведено на достаточном количестве экспериментальных животных (264 аутбредных половозрелых самца крыс Вистар). Материалы проведенного исследования апробированы на научных конференциях и конгрессах международного уровня. По теме диссертации опубликованы 38 работ, в том числе 20 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ и входящих в международные реферативные базы данных. Кроме этого, Авдеев Дмитрий Борисович является соавтором патента.

**Научная новизна полученных результатов и выводов.** Научная новизна работы заключается в том, что автором впервые проведено комплексное гистологическое, иммуногистохимическое и морфометрическое изучение серийных срезов нервной ткани головного мозга белых крыс после одно- и двусторонней окклюзии общих сонных артерий различной продолжительности. Автором впервые выявлены различия в нейроцито-, глиоцито- и синаптоархитектонике, ядерно-цитоплазматическом и нейроглиальном отношениях изученных отделов головного мозга в норме и после неполной и полной окклюзии общих сонных артерий. Впервые показан гетерохромный и гетероморфный характер мелкоочаговых структурных повреждений и выявлены дозозависимые патологические и защитные изменения нервной ткани головного мозга экспериментальных животных. Автором описаны механизмы образования дегенеративно измененных темных нейронов и участие каспазы 3 в адаптационных и восстановительных процессах и впервые установлено, что каспаза 3 локализуется преимущественно в аксонах и синаптических терминалях.

Впервые, с помощью иммуногистохимического выявления глиального фибриллярного кислого белка и фрактального анализа установлено, что у крыс

в постишемическом периоде происходит диффузно-очаговая реактивная пространственная реорганизация отростков астроцитов во всех изучаемых отделах, но особенно в субпиальной зоне и периваскулярных пространствах. Подобные изменения астроцитов автор трактует как плеiotропные, связанные с пато- и саногенетическими процессами.

Важно подчеркнуть, что Д.Б.Авдеевым впервые установлены потенциальные механизмы защиты нервной ткани в постишемическом периоде – умеренные гидропические изменения, активация, пролиферация и пространственная реорганизация нейроглиальных клеток, увеличение количества нейронов с двумя и более ядрышками, и даже ядрами, разрушение синапсов и неосинаптогенез, а также плеiotропные эффекты при активации ключевого фермента апоптоза каспазы 3.

**Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов.** Научная значимость диссертационной работы Д.Б.Авдеева заключается в получении новых знаний об особенностях интеграции астроцитов, олигодендроцитов и микроглиоцитов в единую защитно-восстановительную saniрующую систему головного мозга белых крыс в норме и после острой субтотальной глобальной ишемии, которые вносят вклад в понимание общих специфических и неспецифических реакций нервной ткани на реперфузию.

Установлены адаптивные возможности, пути повышения толерантности нейронов к действию неблагоприятных факторов, а также прогнозирования исходов ишемии. Полученные знания о повреждении и восстановлении нервной ткани могут быть использованы для решения задач регенеративной медицины и биологии. Подобные исследования феномена нейропластичности способствуют разработке новых направлений биомедицинских технологий нейробиологического и неврологического направления.

**Оценка содержания диссертации и ее завершенности в целом.** Диссертация Д.Б.Авдеева выполнена в классическом стиле, состоит из актуального вступления, литературного научного обзора, главы с описанием материала и методов исследования, 2-х глав с результатами собственных исследований, об-

суждения полученных результатов, выводов, списка основных сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 500 источников (из них 206 отечественных и 294 иностранных авторов). Работа иллюстрирована 24 таблицами, 1 схемой и 98 рисунками.

В главе, посвященной обзору научной литературы по теме диссертации отражены современные представления о механизмах повреждения, защиты, адаптации и восстановления нервной ткани.

В главе «Материал и методы» представлена характеристика экспериментального материала и методов его исследования. Из данной главы следует, что эксперименты проведены на крысах линии Вистар. Ишемию мозга моделировали путем окклюзии общих сонных артерий. В работе применены гистологические и иммуногистохимические методы и современные морфометрические подходы с использованием программы ImageJ. Для анализа астроцитов дополнительно к классическим методам использовался метод фрактального анализа, позволивший дать количественную оценку пространственного заполнения нервной ткани астроцитами. Автор грамотно использовал статистический анализ.

В главах с описанием результатов собственных исследований показано, что после окклюзии общих сонных артерий максимально используются все потенциальные биологические возможности для усиления нейропластичности, происходит сначала частичная дистрофия и атрофия, а затем пространственная реорганизация отростков астроцитов и увеличение экспрессии глиального фибриллярного кислого белка, что является свидетельством активации астроцитарной глиии и наиболее активно происходит в пограничных зонах. Несомненным достоинством работы является подтверждение и обсуждение роли реорганизации астроглии в защите и восстановлении нейронов, а также их влияния на межнейронные отношения.

Обсуждение полученных результатов проведено на высоком уровне с привлечением современных отечественных и зарубежных литературных источников. Выводы отражают суть диссертационной работы, логично вытекают из

полученных автором фактических данных и соответствуют поставленным цели и задачам исследования. Автореферат полностью отражает содержание диссертации, все основные положения и выводы. Работа соответствует специальности 1.5.22 – клеточная биология (биологические науки).

Обобщая все вышесказанное, следует подчеркнуть, что диссертация Авдеева Дмитрия Борисовича представляет собой многолетний, комплексный труд, выдержанный в хорошем литературном стиле, хорошо иллюстрированный, который по методическому уровню и полученным результатам отвечает самым высоким требованиям и ставит новые вопросы для дальнейших исследований. Принципиальных замечаний по научному содержанию и оформлению работы не имеется. В тоже время, в связи с известными данными об астроцитах, как компонентах глимфатической системы головного мозга, ответственной за выведение интерстициальной жидкости и метаболитических отходов, возникает вопрос к автору о возможности использования полученных результатов и модели острого нарушения мозгового кровообращения для разработки средств, оказывающих модулирующее действие на глимфатическую систему центральной нервной системы организма?

**Заключение.** Диссертационная работа Авдеева Дмитрия Борисовича на тему «Структурно-функциональная постишемическая реорганизация разных отделов головного мозга (экспериментальное исследование)», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Акулинина Виктора Александровича, является законченной научно-исследовательской квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержатся теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное научное достижение в клеточной биологии – изучены закономерности и особенности структурно-функциональной реорганизации головного мозга в постишемическом периоде после экспериментального ишемического поражения разной продолжительности и тяжести. Совокупность полученных автором данных имеет существенное значение для цитологии и гистологии.

По актуальности, степени новизны, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, полноте изложения материалов в печатных научных изданиях диссертация соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. с изменениями от 26.05.2020 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автору Авдееву Дмитрию Борисовичу следует присудить ученую степень доктора биологических наук по специальности 1.5.22 – клеточная биология (биологические науки).

### Официальный оппонент:

заведующая лабораторией ультраструктурных исследований Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»  
доктор биологических наук,  
профессор

Бгатова Наталия Петровна

03.04.2024 г.

Адрес организации: 630060,  
Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2  
Телефон: +7 (383) 363-49-50  
Эл. почта: [niikel@niikel.ru](mailto:niikel@niikel.ru)  
Сайт: <https://www.niikel.ru>

