

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Рыжавского Бориса Яковлевича о диссертации Авдеева Дмитрия Борисовича на тему «Структурно-функциональная постишемическая реорганизация разных отделов головного мозга (экспериментальное исследование)», представленной на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 1.5.22 – клеточная биология(биологические науки).

**Актуальность проблемы.** Рецензируемая работа посвящена изучению особенностей структурно-функциональной постишемической реорганизации разных отделов головного мозга белых крыс после острой ишемии. В диссертации исследовались изменения глио-, нейроцито- и синаптоархитектоники разных отделов мозга животных, подвергнутых окклюзии и перевязке сонных артерий. Актуальность данной проблемы определяется, прежде всего, исключительно высокой значимостью сосудистой патологии головного мозга в практической медицине, большим количеством больных с острыми и хроническими ишемическими повреждениями органа, нередко приводящими и в настоящее время к летальным исходам, инвалидизации больных. Этим обусловлено большое количество работ, выполненных как специалистами в области клинической медицины, так и экспериментаторами – физиологами, биохимиками, морфологами. Диссертация Д.Б. Авдеева является одной из них. В данной работе проведен многосторонний глубокий морфологический анализ последствий острой ишемии неокортекса, гиппокампа, миндалевидного тела. При этом значительное внимание обращено на особенности дистрофических и нейробиотических изменений, нейропластичности, а также репаративных процессов в отделах мозга, разных по цитоархитектонике и выполняющих различные функции. Внося существенный вклад в изучение важной, социально значимой проблемы, рецензируемая диссертация является актуальной.

**Научная новизна полученных результатов.** В работе сопоставлены морфологические характеристики разных отделов головного мозга белой крысы в норме и после острой ишемии. Впервые получены сравнительные данные о реактивной, компенсаторной и репаративной реорганизации нейроглио-сосудистых комплексов разных слоев неокортекса, различных отделов гиппокампа, миндалевидного тела после 20-, 30-, 40-минутной односторонней и двусторонней окклюзии и также после перевязки сонных артерий.

Автором установлена связь изменений количества синаптофизина и каспазы<sup>3</sup> в синаптических терминалях с динамикой постишемических изменений нейронов и нейроглии разных слоев коры, различных полей гиппокампа и миндалевидного тела. В работе показано, что ассоциации астроцитов, олигодендроглиоцитов и микроглиоцитов могут рассматриваться как единая система, участвующая в защитно-восстановительных реакциях

головного мозга.

Впервые показано, что механизмы защиты, включающиеся после действия ишемии, существенно различаются по их динамике в центрах экранного и ядерного типа. Отражением этого является, в частности, большая устойчивость к ишемии нейронов ядра миндалевидного тела, чем нейронов неокортекса.

Автором показано, что в качестве потенциальных механизмов, инициирующих защиту нервной ткани, могут рассматриваться умеренные гидропические изменения, активация, пролиферация и пространственная реорганизация глиоцитов, увеличение количества нейронов с двумя и более ядрышками, а также – содержащих 2 ядра. К таким механизмам могут относиться также разрушение синапсов и неосинаптогенез, плейотропные эффекты активации ключевого фермента апоптоза – каспазы 3.

Показано, что особенности комплексного действия механизмов повреждения, защиты и восстановления после окклюзии общих сонных артерий зависят от отдела головного мозга и продолжительности вызванной ею острой субтотальной ишемии. При сравнительно легких повреждениях мозга (после 20- и 30-минутной односторонней окклюзии сонной артерии) преобладающими оказывались изменения, характеризующие механизмы защиты нейронов. При сравнительно небольшом увеличении продолжительности ишемии (до 40 минут), доминируют изменения, свидетельствующие о срыве механизмов защиты и восстановления поврежденных нейронов, активации некробиотических изменений этих клеток, фагоцитоз их перикарионов и отростков.

**Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций** определяется достаточным количеством наблюдений (264 животных), использованием адекватных современных гистологических, иммуногистохимических методов, тщательным статистическим анализом. Трактовка полученных данных базируется на положениях современной нейроморфологии, изложенных в обзоре литературы.

Работа выполнена с учетом опыта многолетних исследований омской гистологической школы, посвящённых изучению ишемии и гипоксии головного мозга. Качественная обработка материала подтверждается значительным числом микрофотографий, отражающих морфологические изменения исследованных структур, обусловленные экспериментальным воздействием.

Вышеизложенное позволяет считать, что удачный подбор экспериментальных моделей, способов получения фактического материала, использование современных методов исследования, а также применение адекватных методов статистического анализа обеспечивают высокую степень надёжности, точности и достоверности полученных в диссертации результатов.

**Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов.** Наиболее важные результаты диссертации Авдеева Д. Б. обусловлены применением комплексного подхода при оценке



изменений разных отделов головного мозга в условиях ишемии. Автором анализировались разные компоненты неокортекса, гиппокампа, миндалевидного тела при ишемии мозга. При этом исследованы разные клеточные популяции органа, анализировались взаимосвязи изменений нейронов, межнейрональных синапсов, макро- и микроглиоцитов в разных отделах мозга, при различной степени ишемии и ее продолжительности. В работе установлено сочетание комплекса изменений, отражающих деструктивные и защитные процессы в нервной ткани при ишемии головного мозга. Автор показал, что такие морфологические характеристики, как численная плотность нервных клеток, ядерно-цитоплазматический, нейроглиальный индексы, содержание гипохромных, гиперхромных несморщенных и сморщенных нейронов, клеток-теней, фагоцитоз погибших нейронов в совокупности позволяют получить новую информацию о соотношении процессов повреждения, защиты и сохранения дистрофически измененных нейронов. Применение при этом широкого спектра иммуногистохимических маркеров позволило обосновывать данные положения. В работе получены результаты, отражающие динамику изменений обусловленных ишемией, изученных в 5 временных точках (от 1 до 30 суток после экспериментального воздействия). Они позволили судить о возможности и степени их обратимости, а также – о характере ближайших и отдаленных последствий исследованного экспериментального воздействия, их значимости для состояния различных отделов мозга.

Морфометрические исследования позволили количественно оценить особенности структурно-функциональных изменений нейронов в экстренных и ядерных центрах головного мозга, а также сопоставить нейроны разных отделов мозга по степени чувствительности к ишемии. Эти данные важны для уточнения механизмов нейропластичности. Они могут быть востребованы в лабораториях, проводящих исследования в области экспериментальной нейрогистологии, фармакологии, нейрофизиологии. Результаты исследования могут быть включены в лекционные курсы медицинских вузов на кафедрах гистологии, патологической анатомии, патологической физиологии, нервных болезней.

**Общая характеристика работы.** Диссертационная работа изложена на 254 страницах. Она включает в себя следующие основные разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 98 рисунками. Список литературы содержит 500 источников, в том числе 206 отечественных и 294 иностранных авторов.

Первая глава диссертации посвящена анализу современных представлений о механизмах повреждения нейронов, реакции на него макроглии и микроглии, защиты и восстановления нервной ткани мозга. При этом цитируемые публикации представлены преимущественно работами, опубликованными в последние 10 лет.

Вторая глава содержит информацию о дизайне исследования,



исследованном материале и методах его обработки. Для решения поставленных задач автор применил методы, такие как световая микроскопия, компьютерная морфометрия, различные статистические методы обработки полученной информации. Основными в работе являлись современные иммуногистохимические методики, характеризующие разные процессы. В работе использованы 8 иммуногистохимических маркеров, отражающих показатели состояния и функционирования нейронов, макро- и микроглиоцитов, взаимодействия между этими клетками. Методические аспекты диссертации отражены и в других разделах работы. Так, автором обосновано применение перфузионной фиксации материала, использованного в работе, которая предпочтительнее, чем иммерсионная, особенно при оценке изучавшегося в работе количества «темных», дистрофически измененных нейронов на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином.

Третья и четвертая главы содержат детальное описание динамики изменений неокортекса, гиппокампа, миндалевидного тела мозга животных контрольной и экспериментальных групп, подвергшихся окклюзии или перевязке общей сонной артерии. Микрофотографии, иллюстрирующие описанные результаты гистологического, в том числе иммуногистохимического изучения нервной ткани в контроле и после экспериментальной ишемии, характеризуются высоким качеством, что свидетельствует о качестве изучавшихся автором препаратов. Результаты исследования отражены также в информативных графиках и таблицах.

В пятой главе суммируются и обсуждаются полученные результаты. Их трактовка базируется на данных современной нейроморфологии, отраженных в обзоре литературы. При этом четко выявляется целостность диссертационного исследования Д.Б. Авдеева, внутреннее единство работы. В данной главе проявляется и используется важное достоинство диссертации: применение стандартного набора современных методик при обработке всего материала, различавшегося по степени ишемии мозга, ее продолжительности, времени, прошедшего после экспериментального воздействия, а также отдела мозга. Одинаковый набор методик представил автору возможность обоснованно проводить сопоставление последствий ишемии мозга, определять их общие механизмы и различия, обусловленные вышеперечисленными факторами. Работа написана автором лично.

Полученные результаты полностью согласуются с поставленной целью и задачами диссертации. Выводы работы обоснованы полученными в ней результатами, согласуются с ними.

Основные положения диссертационного исследования широко представлены и обсуждены на российских и международных научных форумах. Они отражены в 36 опубликованных научных работах, 26 из которых – статьи в журналах из списка, рекомендованного ВАК РФ для публикации материалов диссертационных исследований. Автореферат диссертации отражает ее содержание.

Тема диссертации Д.Б. Авдеева «Структурно-функциональная



постишемическая реорганизация разных отделов головного мозга (экспериментальное исследование)» соответствует заявленной научной специальности 1.5.22 – клеточная биология.

Высоко оценивая полученные автором результаты, перспективность их использования для теоретической и практической медицины, считаю возможным высказать ряд замечаний и задать автору вопросы:

1. Почему в работе автором выбраны именно исследованные отделы головного мозга (сенсомоторная кора, гиппокамп, миндалевидное тело)?

2. При изучении синапсов, особенно их количества и размеров, встает вопрос о возможности сделать это методами иммуногистохимии, поскольку размеры межнейронных контактов, терминалей, шипиков варьируются в пределах разрешающей способности светового микроскопа. При этом возникает вопрос о том, каким образом полученные в диссертации результаты согласуются с данными электронно-микроскопических исследований влияния ишемии на межнейронные синапсы?

3. В работе недостаточно четко описаны различия последствий окклюзии левой и правой сонной артерии для исследованных структур мозга в правом и левом полушарии. Наблюдались ли они и, если они имели место, то как проявлялись? Иначе говоря, были ли поражение мозга и его реактивные изменения на стороне воздействия большими или меньшими, чем на противоположной стороне?

4. Какие фармакологические препараты, по мнению автора, могли бы рассматриваться как потенциальные средства, предупреждающие тяжелые поражения нейронов мозга при ишемии и, в связи с этим, изучаться в последующих экспериментальных работах? Какие из них могли бы подавлять деструктивные изменения нейронов, и какие – усиливать процессы, активирующие их защиту в условиях ишемии?

В диссертации встречаются недостатки оформления текста, неудачно построенные предложения, опечатки.

Эти замечания не меняют общую положительную оценку диссертации, представляющую собой большую, тщательно выполненную работу по актуальной проблеме нейробиологии и медицины.

### **Заключение**

Диссертация 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 – установлены структурно-функциональные изменения нервных центров головного мозга экранного и ядерного типа в условиях острой транзиторной ишемии, имеющее существенную научно-теоретическую и

практическую значимость также для нейробиологии, гистологии и цитологии.

По актуальности, степени новизны, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений, выводов и практических 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 года № 842, в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. с изм. 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:

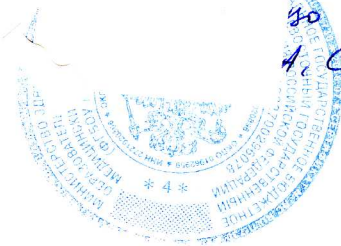
Заведующий кафедрой гистологии,  
эмбриологии и цитологии  
Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Дальневосточный  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ  
доктор медицинских наук,  
профессор



Рыжавский Борис Яковлевич

Адрес организации:  
680000, г. Хабаровск,  
ул. Муравьева-Амурского, 35  
Телефон: 8 (421) 222-72-26  
rec@mail.fesmu.ru  
http://www.fesmu.ru

Дата 20.03.2024.



*Рыжавский Б.Я. удовлетворено  
- сигналист по изданию  
по учету изданий  
во ФГОУ ВО Дальневосточный  
государственный медицинский университет  
А. Селезнев*