МИНЗДРАВ РОССИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России)
ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644099
т. (3812) 957-002,т/ф (3812)957-001
E-mail: rector@omgmu.ru
ОКПО 01963321 ОГРН 1035504001500
ИНН/КПП 5503018420/550301001
28.10.2026 № 3005
На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ
Минздрава России
Член-корреспондент РАН,
д-р мед. наук, профессор
Мария Анатольевна Ливзан
«28» октября 2026г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – о научно-практической значимости диссертационной работы Обаниной Натальи Андреевны «Ультраструктурные особенности гематоэнцефалического барьера и нейронов префронтальной коры при моделировании меланомы кожи и применении модуляторов аутофагии», представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22 – клеточная биология (биологические науки)

Актуальность темы диссертации. Центральная нервная система является наиболее уязвимой мишенью системных патологических процессов, поскольку ее функционирование зависит от сохранности высокодифференцированных клеток, не обладающих способностью к пролиферации. Головной мозг обеспечивает интегративную деятельность организма, регуляцию поведения, эмоций и когнитивных функций, а поддержание его структурной целостности является непременным условием выживания. В отличие от большинства других органов, повреждение головного мозга носит, как правило, необратимый характер, что придает особую значимость исследованиям, направленным на выявление механизмов его защиты при системных заболеваниях.

Особую актуальность проблема защиты мозга приобретает в условиях онкопатологии. Опухолевый рост сопровождается продукцией широкого спектра медиаторов, которые, поступая в системный кровоток, способны оказывать дистантное влияние на центральную нервную систему. Системные эффекты опухолевого роста, включая когнитивные и аффективные нарушения, существенно снижают качество жизни пациентов. Установлено, что у 20% онкологических больных развивается депрессия, что

определяет высокую медико-социальную значимость проблемы. При этом субклеточные механизмы, опосредующие влияние опухоли на головной мозг, остаются недостаточно изученными, а существующие подходы к коррекции церебральных осложнений носят преимущественно симптоматический характер.

В этом контексте особый интерес представляет поиск агентов, способных защищать нейроны и стабилизировать гематоэнцефалический барьер. Карбонат лития – соединение с доказанными нейропротекторными свойствами, механизм действия которого реализуется через ингибирование GSK-3β, активацию PI3K/Akt-сигнального пути, модуляцию аутофагии, а также поддержание гомеостаза эндоплазматического ретикулума. Способность лития проникать через гематоэнцефалический барьер и накапливаться в ткани мозга делает его перспективным кандидатом для коррекции церебральных нарушений. Однако его эффекты в условиях опухолевого роста остаются практически не изученными.

Работа Н.А. Обаниной восполняет этот пробел: впервые проведен комплексный ультраструктурный анализ изменений пирамидных нейронов и компонентов гематоэнцефалического барьера префронтальной коры в модели меланомы кожи B16. Особую ценность исследованию придает сравнительный анализ двух фармакологических стратегий – индуктора аутофагии карбоната лития и ингибитора аутофагии хлорохина. Такой дизайн позволяет не только оценить нейропротекторный потенциал лития, но и верифицировать вклад аутофагического потока в патогенез опухоль-индуцированных изменений ЦНС.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов. Диссертационное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне. Автором использованы современные методологические подходы к планированию и выполнению исследования. Используемые методы адекватны поставленной цели и задачам диссертационной работы. Автором выполнен большой объем исследований и результаты подвергнуты тщательному анализу. Научные положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации диссертационной работы основаны на собственных результатах проведенного исследования и характеризуются высокой степенью обоснованности.

Достоверность результатов обеспечивается корректным дизайном исследования с формированием шести групп сравнения (Контроль, Контроль+Li, Контроль+CQ, Опухоль, Опухоль+Li, Опухоль+CQ), достаточной численностью выборки (n=8/группа), использованием современных методов трансмиссионной электронной микроскопии, иммуногистохимического и иммунофлуоресцентного анализа. Методика морфометрии

изложена с высокой степенью детализации. Критерии идентификации аутофагических структур (аутофагосом, аутолизосом, лизосом) соответствуют международным рекомендациям. Статистическая обработка проведена корректно с использованием непараметрических методов.

Полученные данные проиллюстрированы микрофотографиями и таблицами, детально обсуждены с привлечением современной литературы. Выводы соответствуют поставленным цели и задачам, логично вытекают из полученных результатов. Научные положения, выносимые на защиту, основаны на собственных результатах исследования.

Научная новизна исследования и полученных результатов. Научная новизна работы не вызывает сомнений. Впервые показано, что в пирамидных нейронах префронтальной коры при моделировании меланомы кожи происходит изменение соотношения аутофагических структур: преобладание аутофагосом и повышение уровня белка-маркера аутофагии LC3β на фоне накопления поврежденных органелл, что указывает на нарушение процесса аутофагии. Впервые продемонстрировано, что карбонат лития способствует восстановлению баланса аутофагических структур, а хлорохин усугубляет аутофагический блок и вызывает накопление липофусцина.

Впервые проанализирована ультраструктура компонентов ГЭБ префронтальной коры при моделировании меланомы кожи. Выявлены структурные признаки повышения проницаемости ГЭБ, связанные с увеличением экспрессии AQP4 и повышением объемной плотности транспортных везикул эндотелиоцитов. Впервые отмечено, что карбонат лития способствует восстановлению структурно-функционального состояния ГЭБ.

Впервые показано, что опухолевый рост индуцирует в префронтальной коре активацию гипоксического ответа (ядерная транслокация HIF1α) и снижение экспрессии нейротрофического фактора BDNF, а карбонат лития повышает экспрессию обоих факторов.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Теоретическая значимость исследования определяется тем, что в работе получены новые знания о субклеточных механизмах, опосредующих ответ клеток центральной нервной системы на дистантное опухолевое воздействие. Впервые охарактеризована последовательность клеточных перестроек в префронтальной коре при опухолевом росте: от дисфункции гематоэнцефалического барьера и активации гипоксического ответа (ядерная транслокация HIF1α) до аутофагического дисбаланса в нейронах. Установлено, что в пирамидных нейронах опухолевый рост индуцирует нарушение аутофагического потока, проявляющееся в преобладании аутофагосом и повышении экспрессии LC3β на фоне накопления поврежденных органелл. Выявленные данные расширяют представления о

клеточных механизмах, лежащих в основе дисфункции нейронов при системной патологии, и вносят вклад в понимание роли аутофагического дисбаланса в патогенезе нейродегенеративных процессов.

Полученные данные о разнонаправленном действии карбоната лития и хлорохина на ультраструктуру нейронов и компонентов ГЭБ позволяют оценить вклад аутофагического потока в поддержание клеточного гомеостаза. Результаты работы, демонстрирующие нормализацию структурно-функционального состояния ГЭБ под действием карбоната лития, могут быть использованы при планировании дальнейших экспериментальных исследований, направленных на изучение клеточных основ барьерной функции и поиск подходов к ее фармакологической коррекции. Данные о структурно-функциональной организации гематоэнцефалического барьера расширяют представления о клеточных основах регуляции проницаемости барьеров.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Полученные результаты могут быть рекомендованы для использования в научно-исследовательской практике лабораторий клеточного профиля при изучении аутофагического потока в клетках с низкой пролиферативной активностью. Использованный в работе комплексный подход, включающий ультраструктурный анализ с количественной морфометрией, оценку экспрессии маркеров аутофагии (LC3β), гипоксии (HIF1α) и проницаемости ГЭБ (AQP4), может быть применен при планировании экспериментальных исследований, направленных на изучение клеточных механизмов регуляции аутофагии, клеточного ответа на гипоксию и функционирования гистогематических барьеров.

Экспериментальная модель меланомы B16 в сочетании с введением модуляторов аутофагии (карбоната лития и хлорохина) может быть рекомендована для дальнейших исследований, направленных на изучение вклада аутофагического потока в поддержание гомеостаза постмитотических клеток. Выявленные различия в ультраструктурных изменениях нейронов и компонентов ГЭБ при действии индуктора и ингибитора аутофагии создают основу для дифференцированной оценки роли аутофагии в различных типах клеток центральной нервной системы.

Полученные результаты могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах гистологии, цитологии и эмбриологии медицинских университетов при изучении вопросов ультраструктурной организации клетки, аутофагии, механизмов клеточного стресса и функционирования гематоэнцефалического барьера.

Сведения о публикациях и апробации. По теме диссертации Обаниной Н.А. опубликовано 14 работ, из них 3 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Результаты апробированы на российских и международных конгрессах, форумах и научно-практических конференциях. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Соответствие содержания диссертации указанной специальности. Диссертационная работа Н.А. Обаниной по своей тематике, объекту и методам исследования полностью соответствует специальности 1.5.22. Клеточная биология (биологические науки), пункту 1 «Изучение строения клеток и тканей и общих закономерностей генеза, ультраструктурной организации и функции клеток эукариот, в том числе в составе тканей и органов», и пункту 2 направлений исследований: «Клеточные компартменты и органеллы, их пространственная и структурно-функциональная организация (митохондрии, эндоплазматический ретикулум, лизосомы и лизосомоподобные органеллы)».

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Замечания и вопросы. При изучении диссертации выявлены некоторые замечания и вопросы, которые стоило бы обсудить при защите работы:

1. В главе 3 (раздел 3.1) автор классифицирует аутофагические структуры на аутофагосомы, аутолизосомы и лизосомы, а в разделе 3.10 и в выводах (п. 3) использует формулировки «нарушение процесса аутофагии» и «завершенность аутофагии». Поскольку на основании только морфометрического соотношения этих структур нельзя однозначно судить о нарушении именно потока, а не об измененном стационарном состоянии, хотелось бы услышать, как автор разграничивает понятия «дисбаланс аутофагических структур» и «нарушение аутофагического потока». Кроме того, повышенная экспрессия LC3β при опухоли интерпретируется как признак накопления аутофагосом, хотя рост общего LC3β может отражать как активацию аутофагии, так и блок деградации. Рассматривал ли автор возможность оценки соотношения LC3-II/LC3-I и уровня p62 (или иных маркеров потока), и если нет – насколько обоснована интерпретация данных иммунофлуоресценции в терминах нарушения потока?

2. В разделах 3.1 и 3.10 (рис. 6, 24) показано, что при опухоли объемная плотность синаптических везикул снижается, а интенсивность флуоресценции синаптофизина возрастает трехкратно; автор объясняет это компенсаторным эффектом. Вопрос: не может ли наблюдаемое повышение синаптофизина отражать перераспределение белка (например, накопление в цитоплазме при нарушении везикулярного транспорта) и как это соотносится с морфометрическими данными? Проводилась ли количественная оценка числа везикул на срез/активную зону, а не только объемной плотности? Как в таком случае

следует понимать вывод 4, где повышение экспрессии синаптофизина под действием лития трактуется как улучшение функционального состояния синапсов, тогда как в группе Опухоль этот же показатель также повышен?

3. В разделе 3.5 и в главе 4 снижение объемной плотности ЭПР с расширенными цистернами под действием хлорохина ($p<0,0001$) трактуется как снижение стресса ЭПР со ссылкой на Morimura et al. (2014), тогда как хлорохин является известным индуктором стресса ЭПР в ряде моделей (Zhou et al., 2017; Jia et al., 2018; Tian et al., 2021). Чем автор объясняет расхождение с этими данными и не может ли наблюдаемое снижение расширенных цистерн быть следствием общего угнетения синтетической функции и деградации мембран, а не истинного снижения стресса ЭПР? Оценивались ли маркеры UPR (Grp78, CHOP, ATF4)? Кроме того, накопление липофусциновых телец (пятикратное повышение, до 1,46%) трактуется как признак нейротоксичности; проводилась ли количественная оценка доли нейронов с липофусцином и не рассматривал ли автор, что липофусцин может отражать активацию защитного лизосомального клиренса? Как это соотносится с отсутствием изменений объемной плотности митохондрий с деструктивными кристами в группе Опухоль + CQ (4,16% против 4,19% в группе Опухоль)?

4. В заключении выстроена последовательность «дисфункция ГЭБ → гипоксия/стресс ЭПР → аутофагический дисбаланс → синаптическая дисфункция». На основании каких данных автор устанавливает *именно причинно-следственную связь,* а не корреляцию, и рассматривалась ли возможность обратной последовательности (первичное повреждение нейронов с вторичным изменением ГЭБ)?

5. В главе 4 делается вывод о возможной связи выявленных структурных изменений с когнитивными и аффективными нарушениями, при этом результаты поведенческих тестов в тексте диссертации *не приведены* (хотя в публикациях автора, например: Obanina et al., 2022, такие данные упоминаются). Планировалось ли включение поведенческих данных в диссертацию и как автор оценивает возможность экстраполяции ультраструктурных изменений на функциональный уровень без соответствующих поведенческих коррелятов? Аналогично, насколько обоснованно судить о «нарушении энергетического обмена» (вывод 1) только на основании ультраструктурных данных без функциональной оценки митохондрий (мембранный потенциал, активность комплексов дыхательной цепи, уровень АТФ)?

Указанные замечания и вопросы носят дискуссионный характер, не затрагивают принципиальных положений работы и не снижают ее общей положительной оценки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Обаниной Натальи Андреевны «Ультраструктурные особенности гематоэнцефалического барьера и нейронов префронтальной коры при моделировании меланомы кожи и применении модуляторов аутофагии», выполненная под руководством доктора биологических наук, профессора Бгатовой Наталии Петровны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – изучены ультраструктурные изменения нейронов и гематоэнцефалического барьера префронтальной коры при моделировании меланомы кожи и обоснованы подходы к их фармакологической коррекции.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов, полноте публикации материалов работа полностью соответствует требованиям п. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. с изменениями от 26.05.2020 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Обанина Наталья Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология (биологические науки).

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Протокол заседания № 6 от 23 октября 2026г.

Заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук,
профессор __/ Акулинин Виктор Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, тел.: +7(3812) 957001, адрес электронной почты: rector@omsk-osma.ru, https:omsk-osma.ru; почтовый адрес: 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.

«27» октября 2026г.

Подпись Акулинин В.А.
Заверяю Начальник Управления кадровой политики и правового обеспечения
В.И. Луговой