

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента академика РАН, доктора медицинских наук Боголеповой Ирины Николаевны на диссертацию Венедиктова Артема Андреевича «Морфофункциональные особенности нейронов коры головного мозга мышей в условиях хронического системного воспаления», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология**

### **Актуальность темы выполненной работы**

Хроническое системное воспаление и сопутствующее ему нейровоспаление, развивающееся в органах центральной нервной системы, лежат в основе развития многих нейродегенеративных заболеваний. Фундаментальные механизмы формирования нейровоспаления и реактивных изменений в нейронах при воздействиях, приводящих к хроническому системному воспалению, остаются малоизученными. Кроме того, в последние десятилетия целым рядом научных коллективов подробно рассматривались отсроченные изменения в нервной ткани при нейровоспалении на фоне хронического системного воспаления или при остром воздействии повреждающих факторов высокой интенсивности, но в недостаточной мере исследованы морфологические закономерности самых первых и ранних, не патологических, а реактивных изменений. Аналогичным образом ограничено число известных животных моделей для наблюдения таких реактивных изменений в нейронах и нейроглии коры большого мозга. С учетом этого установление закономерностей морфологических и морфофункциональных изменений в нейронах коры большого мозга в высокой степени актуально в фундаментальных медицинских исследованиях и востребовано для создания научной базы поиска новых методов профилактики и лечения в практически направленных медицинских исследованиях.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, обеспечена адекватной методологией исследования и апробацией полученных в ходе диссертационного исследования научных результатов в форме доклада на заседании научно-практической конференции кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), протокол заседания от 30.04.2025 № 13, а также путем участия в форме докладов и выступлений на 7 научных конференциях.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

С поставленными задачами диссертант успешно справился. Достоверность результатов обеспечена стандартизацией условий содержания лабораторных животных, их достаточным количеством, подтвержденным расчетами, методикой исследования и корректными методами статистической обработки данных.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Автором впервые сформулированы закономерности реактивных морфологических изменений в поясной (цингулярной) коре большого мозга у мышей при внутрибрюшинном введении эшерихиозного липополисахарида в дозах 0,5 мг/кг, 1 мг/кг и 2 мг/кг массы тела в сутки на протяжении 4 дней.

Впервые изучены закономерности морфофункциональных изменений в моторной коре большого мозга у мышей при стереотаксических введениях эшерихиозного липополисахарида в дозе 12 мкг/кг массы тела с верификацией места введения при помощи лазерной спекл-контрастной визуализации.

Кроме того, автором установлено, что гиперэкспрессия белка HSPA1A (HSP70) у мышей при интракортикальном введении эшерихиозного липополисахарида сопровождается умеренно благоприятным нейропротективным эффектом.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные автором результаты имеют большое значение для науки и практики. Изученные морфологические и морфофункциональные закономерности повреждения нейронов в условиях хронического системного воспаления востребованы фундаментальной наукой, особенно в области возможностей нейропротекции при гиперэкспрессии белков теплового шока. Протестированные модели нейровоспаления с развитием реактивных изменений в нейронах коры большого мозга, а также сведения о нейропротективных эффектах HSP70 при введении эшерихиозного липополисахарида с моделированием нейровоспаления, имеют значение в трансляционной медицине и фармакологических исследованиях.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Область исследования соответствует таким пунктам паспорта научной специальности 1.5.22. Клеточная биология, как: 1 («Изучение строения клеток и тканей и общих закономерностей генеза, ультраструктурной организации и функции клеток эукариот, в том числе в составе тканей и органов»), 5 («Исследование адаптации тканевых элементов к действию различных биологических, физических, химических и других факторов»), 14 («Исследование адаптации клеток и тканей к действию различных факторов внешней среды»).

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

Материалы диссертации, полученные результаты и сделанные на их основании научные выводы в достаточной степени полно изложены в 9 опубликованных по теме диссертации печатных работах, включая 2 научные статьи в журналах, входящих в Перечень Университета и Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 научную статью в журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus; 3 научных публикации в иных журналах; 3 научных публикации по материалам конференций и форумов.

снижением количества жизнеспособным нейронов и активацией астро- и микроглии. Описано изменение поведения животных в моторных тестах при стереотаксических введениях липополисахарида и их ограниченная выраженность при сочетании повышенной экспрессии белка теплового шока HSP70 и введениях эндотоксина.

В четвертой главе обобщены полученные результаты, проведено сравнение данных с исследованиями, ранее изложенными в литературе. Лаконично, четко и последовательно сформулированы выявленные закономерности морфофункциональных изменений.

### **Соответствие содержания автореферата**

#### **основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат работы изложен на 24 страницах, содержит в сокращенном виде все основные разделы диссертации, полностью отражая её содержание. Автореферат полностью соответствует основным положениям и выводам диссертационного исследования.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Принципиальных замечаний к выполнению работы, представлению полученных результатов, выводам и положениям, выносимым на защиту, а также к оформлению диссертации нет. В качестве рекомендации соискателю ученой степени предлагается обратить внимание на более углубленное изучение других экспериментальных моделей, поскольку их обсуждение в тексте выполнено не в полной мере.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертационная работа Венедиктова Артема Андреевича на тему: «Морфофункциональные особенности нейронов коры головного мозга мышей в условиях хронического системного воспаления» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по изучению закономерностей морфофункциональных изменений нейронов и микроглии в коре больших полушарий головного мозга при хроническом

## Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация написана в виде рукописи на 129 страницах, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Работа проиллюстрирована 23 рисунками и 16 таблицами. Библиографический список включает 217 источников, включая 195 источников на иностранных языках. Диссертация изложена четким, понятным, стилистически грамотным языком и легко доступна.

Во введении обоснованы актуальность темы, и новизна исследования, сформулированы цель и задачи исследования. Положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленным задачам.

В первой главе выполнен обзор литературы с учетом особенностей строения коры большого мозга, цито- и миелоархитектоники, свойств клеточных популяций, факторов, вызывающих нейровоспаление, и роли эшерихиозного липополисахарида среди них. Аргументированно рассмотрены различные варианты повреждающих факторов и методов исследования и сформулирован набор материалов и методов, пригодных для цели и задач настоящей работ.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования. Детально расписаны условия содержания животных, аргументирован принцип определения количества животных в выборках, методология гистологического и функциональных исследований. Подробно изложен ход морфометрического исследования и задействованных статистических методов обработки количественных данных.

Третья глава посвящена результатам, полученным в ходе работы. Результаты представлены в виде таблиц и иллюстраций и сопровождаются подробным текстовым описанием. Подробно описаны наблюдавшиеся при внутрибрюшинном и стереотаксических введениях липополисахарида морфологические закономерности изменений реактивного характера в нейронах и нейроглии без явных признаков патологических процессов со

