

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента профессора, доктора медицинских наук  
Румянцевой Татьяны Анатольевны  
на диссертацию Венедиктова Артема Андреевича на тему  
«Морфофункциональные особенности нейронов коры головного мозга  
мышей в условиях хронического системного воспаления»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских  
наук по специальности 1.5.22 Клеточная биология**

### **Актуальность темы выполненной работы**

В настоящее время проблема нейродегенерации и хронического нейровоспаления занимает одно из ведущих мест в биомедицинской науке. Установление ранних морфофункциональных закономерностей повреждения нейронов и нейроглии при низкоинтенсивных воздействиях бактериальных факторов, не успевающих привести к манифестации заболеваний центральной нервной системы, является актуальной научной задачей, имеющей как теоретическое, так и практическое значение. Хроническое системное воспаление, в отличие от острого повреждения, характеризуется постепенным накоплением изменений в нервной ткани, которые в дальнейшем могут обусловить ускоренное старение нейронов и предрасположенность к развитию нейродегенеративных заболеваний.

Следует также отметить, что большинство существующих экспериментальных работ сосредоточено либо на острых высокоинтенсивных воздействиях с системной воспалительной реакцией, либо на малоинтенсивных моделях с минимальными морфологическими проявлениями. Изучение реактивных морфофункциональных изменений нейронов и глии в коре больших полушарий головного мозга в диапазоне между этими крайностями — без развития типичного воспаления, но с регистрируемыми гистологическими и иммуногистохимическими признаками повреждения — остаётся недостаточно исследованным. В связи с этим

настоящая работа представляется своевременной и хорошо вписывается в круг актуальных задач клеточной биологии и нейроморфологии.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, базируются на комплексной оценке морфофункциональных изменений в нейронах и нейроглии на срезах головного мозга путем применения классических гистологических окрасок, набора иммуногистохимических маркеров, физиологических тестов «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт» на разнообразных моделях введения эшерихиозного липополисахарида, каждая из которых включала сравнение с контрольными группами. Работа прошла апробацию 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. Автор представлял результаты исследования в форме докладов и выступлений на 7 научных конференциях разного уровня.

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

Достоверность результатов подтверждена высоким методическим уровнем постановки экспериментов: обоснованным выбором количества лабораторных животных, стандартизацией объектов исследования, методами автоматической оценки исследованных параметров, адекватной статистической обработкой с оценкой характера распределения.

Автором впервые подробно описаны и систематизированы морфологические изменения в поясной коре больших полушарий головного мозга у мышей при внутрибрюшинном введении липополисахарида в дозах 0,5, 1 и 2 мг/кг массы тела в сутки в течение 4 дней — в частности,

пикнотичность нейронов и снижение их количества, а также активация нейроглии и усиление секреции фактора некроза опухолей альфа без явных признаков развития патологических процессов в ЦНС.

Впервые исследован характер изменений в моторной коре при стереотаксическом введении липополисахарида в боковые желудочки и непосредственно в первичную моторную кору, причём верификация места введения впервые осуществлена сочетанием лазерной спекл-контрастной визуализации и окраски трифенилтетразолия хлоридом — оригинальное методическое решение. Помимо этого, впервые показано, что повышенная экспрессия человеческого белка теплового шока HSPA1A семейства HSP70 у мышей оказывает умеренно протективный эффект при интракорткальном введении липополисахарида, что выражается в меньшем снижении двигательной активности без изменения количества нейронов.

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

Установленные закономерности реактивных изменений нейронов и нейроглии коры больших полушарий головного мозга при воздействии бактериального липополисахарида обогащают представления об общих механизмах нейродегенерации. Разработанные режимы дозирования липополисахарида для внутрибрюшинного, внутрижелудочкового и интракорткального введений могут быть использованы при формировании групп сравнения в доклинических исследованиях лекарственных препаратов.

Данные о нейропротективном потенциале молекулярного шаперона HSPA1A открывают перспективы для изучения методов профилактики нейродегенеративных заболеваний. Результаты работы уже внедрены в практику преподавания дисциплины «Гистология, эмбриология, цитология» в Сеченовском Университете и ЯГМУ, что подтверждает их практическую ценность.

Первая глава - Обзор литературы - охватывает морфофункциональные особенности нейронов и нейроглии изокортекса мышей, механизмы действия липополисахарида, применяемые иммуногистохимические маркёры и роль белков теплового шока. Обзор свидетельствует об основательном знакомстве автора с современной отечественной и зарубежной литературой.

Вторая глава — Материал и методы — содержит подробное и корректное описание экспериментальных групп, обоснование количества использованных животных, методов введения липополисахарида, гистологических и иммуногистохимических методик, а также подходов к статистическому анализу. Обоснование выбора конкретного перечня методик изложено развёрнуто. Применённый методический арсенал адекватен поставленным задачам.

Третья глава — Результаты собственного исследования — содержит данные о морфофункциональных изменениях нейронов и нейроглии при внутрибрюшинном введении ЛПС, при стереотаксических введениях в желудочки и кору, а также при введении ЛПС на фоне повышенной экспрессии HSPA1A. Результаты представлены в виде таблиц и иллюстрированы микрофотографиями достаточного качества. Описание гистологических препаратов в целом корректно. В разделе, посвящённом морфометрическим подходам, обосновываются выборки, этапы гистологических исследований, объяснены конкретные алгоритмы автоматического подсчёта клеток, распределения конечных продуктов иммуногистохимических реакций.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных данных и содержит глубокий анализ данных, полученных в ходе выполнения работы, а также сопоставление результатов собственного исследования с литературными данными. Выводы логично вытекают из результатов и отражают основное содержание работы.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Исследование соответствует следующим пунктам паспорта научной специальности 1.5.22. Клеточная биология: 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**

Результаты и научные выводы диссертации достаточно 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.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация написана в виде рукописи на 129 страницах и состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 217 источников, из них 195 на иностранных языках. Работа проиллюстрирована 23 рисунками, данные представлены в 16 таблицах.

Во Введении представлены актуальность и степень разработанности темы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы. Положения, выносимые на защиту, соответствуют задачам исследования.

## **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат работы изложен на 24 страницах, содержит данные всех основных разделов диссертации, полностью отражает её содержание, включает иллюстрации методов исследования. Автореферат полностью соответствует основным положениям и выводам диссертационного исследования.

## **Отметить достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа по своей структуре отвечает всем требованиям, содержит все необходимые разделы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, обоснованностью цели, поставленных задач и выводов основным положениям, выносимым на защиту. Принципиальных замечаний в отношении содержания и оформления представленной диссертационной работы нет, но есть некоторые замечания и вопросы, которые в дискуссионном порядке хотелось бы задать диссертанту.

При оформлении работы отмечаются следующие недостатки:

Объём обзора весьма значителен; в ряде разделов изложение несколько перегружено классификационными подробностями. Вместе с тем, недостаточно подробно раскрыты критерии хронического системного воспаления и нейровоспаления, которые используются как основные термины в диссертационном исследовании.

В работе встречается непоследовательное использование ряда терминологических конструкций при описании иммуногистохимических реакций; обозначения типа «маркёр к NeuN», «окрашивание маркёром», «ферментативное окрашивание», что не всегда соответствует принятой терминологии иммуногистохимии. При описании численной плотности нейронов постоянно используется некорректный термин «количество».

Микрофото классических дистрофических изменений нейронов выполнены при малом увеличении, что не позволяет оценить заявленные феномены.

Высказанные выше замечания носят рекомендательный характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

В качестве дискуссии хотелось бы, чтобы автор ответил на следующие вопросы:

Чем обусловлен выбор именно поясной коры как целевой области для исследования при внутрибрюшинном введении ЛПС? Почему Вы не стали исследовать моторную кору, как в других моделях?

Каков морфологический субстрат умеренно протективного эффекта HSPA1A — какие именно клеточные популяции и каким образом реагируют на повышенную экспрессию шаперона?

Насколько воспроизводимы различия между внутрижелудочковым и интракортикальным введениями ЛПС в отношении выраженности снижения числа NeuN-положительных нейронов, и могут ли эти различия объясняться только разной дозой, или имеет значение также топография распространения ЛПС?

## **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 нейроглии в коре больших полушарий головного мозга при хроническом системном воспалении, имеющей существенное значение для медицинской науки, а именно специальности 1.5.22. Клеточная биология, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего

образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Венедиктов Артем Андреевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 1.5.22. Клеточная биология.

Заведующая кафедрой анатомии человека, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук (специальность 1.5.22. Клеточная биология и 3.3.1. Анатомия и антропология), профессор



Румянцева Татьяна Анатольевна

04.05.2026

Подпись доктора медицинских наук  
Румянцевой Татьяны Анатольевны подтверждаю

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава РФ  
доктор медицинских наук



И.М. Мельникова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: rum-yar@mail.ru. Тел.: +7 (4852) 30-32-12.