

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

ФГБОУ ВО «МГМСУ» им. А.И. Евдокимова

Минздрава России

Профессор Н.И. Крихели



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.Е. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Варенцова Вячеслава Евгеньевича «Особенности активизации нейрогенеза в обонятельных луковицах крыс при экспериментальных воздействиях», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 — Клеточная биология, цитология, гистология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертационной работы.

Открытие нейрогенеза в постнатальном периоде развития, в том числе и у взрослых, ставит перед исследователями задачу по управлению этим процессом: разработки методов его активизации, прогнозирования последствий стимуляции и угнетения, оценки эффективности интеграции вновь образованных клеток в нейрональную сеть. Появляются данные о разных путях миграции прогениторных клеток, формировании в ответ на повреждения новых «стволовых ниш». Диссертация В.Е. Варенцова посвящена особенностям активизации нейрогенеза в обонятельных луковицах крыс при экспериментальных воздействиях в раннем возрасте. Данные о возрастных особенностях клеточного состава стволовых ниш на протяжении первого полугодия жизни крыс отрывочны и трудно сопоставимы. Вопрос о пластичности нейрогенеза, отзывчивости его фаз на воздействия в раннем возрасте также не изучены. Отсутствуют однозначные критерии для оценки активности нейрогенеза. Обонятельная луковица, традиционно относящаяся к периферической части обонятельного мозга, в тоже время является стволовой нишей, в которой можно оценивать напрямую или косвенно все фазы

нейрогенеза. Она выступает в качестве «диагностического окна» этого сложного процесса. Именно это и определяет актуальность данного исследования и выбор объекта. Диссертация В.Е. Варенцова в значительной мере восполняет эти пробелы и, с этой точки зрения, является вполне актуальным исследованием. Выбор в качестве моделей эксперимента разнонаправленных по терапевтическим эффектам нейропептида ТКРРРРРРРР и капсаицина вызывает интерес тем, что предпринята попытка найти характерные черты реакции стволовых ниш при положительной стимуляции и при токсическом воздействии. Реализация этой не простой, с точки зрения реальной экспериментальной работы, задачи еще раз свидетельствует в пользу актуальности работы диссертанта.

Научная новизна полученных результатов

Новизна полученных результатов вполне определенно обосновывается автором и становится очевидной при прочтении диссертации.

Во-первых, привлекают внимание методические подходы, которые способствуют решению сформулированных автором задач. Диссертант детально исследовал возрастную динамику количественного состава нейронов в различных слоях обонятельной луковицы. Получены нормативные данные фазного изменения толщины слоев обонятельной луковицы, гетерохрония их формирования и раннее начало их истончения, от 30 до 90 суток, сопровождающееся снижением активности пролиферации к периоду полового созревания.

Автором получены новые данные о пролиферативной активности и степени дифференцировки нейропрогениторов по экспрессии маркерных белков даблкортина, нестина, Ki-67 и n-NOS. Эти данные приобретают особенную ценность при сопоставлении распределения их по слоям обонятельной луковицы. Впервые получены морфологические подтверждения положительного влияния нейропептида ТКРРРРРРРР на активность нейрогенеза в обонятельной луковице. Доказано, что стимуляция в неонатальном возрасте вызывает максимальный эффект, введение в инфантильном возрасте только поддерживает уровень экспрессии маркеров нейрогенеза. Стимуляция в зрелом возрасте не приводит к реэкспрессии маркеров нейрогенеза и повышению плотности пролиферирующих клеток в слоях обонятельной луковицы. Впервые показано, что неонатальное введение капсаицина, вызывающее гибель части нейронов в разных отделах центральной и периферической нервной системы, в тоже время приводит к развитию компенсаторного процесса, проявляющегося длительным повышением экспрессии Ki-67 и даблкортина, менее выраженной пролонгацией экспрессии нестина, наблюдаемой исключительно в центральной зоне луковицы.

Научная и практическая ценность полученных автором результатов.

Полученные детальные данные о возрастных показателях относительной плотности прогениторов разной стадии дифференцировки в слоях обонятельной луковицы у крыс первого полугодия жизни и плодов являются базовыми для оценки экспериментальных воздействий. Оценка распределения позитивных клеток по слоям луковицы при переходе к внеутробному периоду, стимуляции ноотропным препаратом и при введении нейротоксина, не только подтвердила радиальное направление миграции прогениторных клеток, но и позволила выявить волнообразность этого процесса. Кроме того, на примере обонятельной луковицы, установлена возрастная гетеросенситивность стволовых ниш к введению использованного нейропептида. Результаты работы расширяют немногочисленные данные о возможностях активизации нейрогенеза у крыс раннего возраста.

Использованный набор маркеров и выбранный объект исследования могут быть рекомендованы для комплексной оценки влияния различных веществ на нейрогенез в детском и зрелом организме, что позволяет оценивать и прогнозировать реакцию остальных стволовых ниш и направление компенсаторного процесса в целом.

Результаты могут составить основу для дальнейшей разработки и клинического применения новых методов стимуляции нейрогенеза, что дает возможность использовать эти данные в практике неврологов, нейроморфологов.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключения.

Достоверность полученных результатов, сформулированных положений и выводов диссертации подтверждается, во-первых, тем, что В.Е. Варенцов очень внимательно и скрупулезно отнесся к формированию экспериментальных групп в соответствии с решением той или иной задачи. Количество животных в каждой такой группе вполне достаточно. Во-вторых, комплекс методов, использованных для решения задач вполне адекватен. В-третьих, практически все полученные данные имеют количественный характер и, следовательно, подлежали тщательной статистической обработке. Как мы уже отмечали, автор постарался охарактеризовать наблюдаемый процесс постнатального нейрогенеза в соответствии с его динамикой – экспрессией маркера низкодифференцированных прогениторов, маркера пролиферации, маркера, характерного для процесса миграции, и маркера окончательной дифференцировки клеток одной из субпопуляций нейронов, что позволяет оценивать активность и, косвенно, эффективность компенсаторных процессов в эксперименте.

Помимо доказательных иллюстраций диссертация включает многочисленные таблицы, графики и кривые. Они позволяют автору уверенно и доказательно формулировать положения, выносимые на защиту.

Оценка содержания и оформления диссертационной работы.

Содержание и оформление диссертации В.Е. Варенцова не вызывают каких-либо нареканий. Работа построена по классическому плану, продумана, написана вполне логично и грамотно. Диссертация проиллюстрирована качественными микрофотографиями, подтверждающими достоверность утверждений автора. Все количественные данные обработаны статистически и результаты анализа представлены в соответствующих таблицах и графиках.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации.

Текст автореферата отражает основные положения диссертации в полной мере. В диссертации, также, как и в автореферате сформулированы основные положения, которые выносятся на защиту и выводы, обоснованные анализом полученных данных и их сопоставлением с данными мировой литературы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Диссертация В.Е. Варенцова является грамотным законченным экспериментальным исследованием. Рекомендации по использованию результатов диссертации вытекают непосредственно из их научно-практического значения. Следует также рекомендовать использованные автором методические подходы и полученные результаты в качестве новой важной составляющей оценки эффективности лекарственных препаратов при их системном введении.

Соответствие паспорту научной специальности

Использованные в работе В.Е. Варенцова методические подходы, а также весь спектр полученных конкретных данных и выводов диссертации позволяют утверждать, что диссертация в полной мере соответствует паспорту научной специальности 03.03.04 — Клеточная биология, цитология, гистология (медицинские науки).

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 27 научных работ, из них 6 оригинальных статей в журналах, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 1 статья в журнале, цитируемом в библиографической базе Scopus, а также 1 патент РФ на изобретение. Результаты диссертации доложены и обсуждены на различных конференциях и конгрессах. Все основные результаты, положения и выводы диссертации ранее нашли отражение в опубликованных работах.

Замечания

Существенных замечаний по диссертации нет. В тексте встречаются стилистически неудачные выражения и опечатки, которые не искажают содержания работы. К сожалению, автору не удалось оценить степень интеграции вновь образующихся клеток в структуру луковицы. Хотя такой задачи не ставилось, но это позволило бы судить об эффективности компенсаторных процессов.

Заключение

Диссертация В.Е. Варенцова «Особенности активизации нейрогенеза в обонятельных луковицах крыс при экспериментальных воздействиях», является тщательно выполненным и вполне законченным экспериментальным исследованием. В нем решена актуальная и важная научная задача, показаны особенности активизации нейрогенеза в обонятельных луковицах крыс при экспериментальных воздействиях в раннем возрасте. По своей актуальности, структуре, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертация Варенцова Вячеслава Евгеньевича «Особенности активизации нейрогенеза в обонятельных луковицах крыс при экспериментальных воздействиях» полностью 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), утвержденным приказом Сеченовского университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук.

Отзыв на диссертацию В.Е. Варенцова «Особенности активизации нейрогенеза в обонятельных луковицах крыс при экспериментальных воздействиях», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 — Клеточная биология, цитология, гистология (медицинские науки) составлен заведующим кафедрой

морфологии человека, д.м.н., профессором, членом-корреспондентом РАН Баниным Виктором Васильевичем, обсужден и одобрен на заседании кафедры морфологии человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.Е. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от 3 сентября 2020 г.)

Заведующий кафедрой морфологии человека МГМСУ,

д.м.н., проф., член-корр. РАН

Подпись профессора В.В. Банина верна



В.В. Банин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.Е. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр. 1;

Телефон: (495) 609-67-00

E-mail составителя отзыва: v.banin@mail.ru

E-mail организации: msmsu@msmsu.ru

Официальный сайт организации: <http://www.msmsu.ru>