

## **ОТЗЫВ**

### официального оппонента

доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой анатомии федерального бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Павлова Артема Владимировича на диссертацию Пашина Сергея Сергеевича на тему «Оценка эффективности нейропротекторной терапии по динамике автоморфометрических и поведенческих показателей экспериментальных животных после вызванной ишемии грудного отдела спинного мозга», представленной к защите в диссертационный совет ДСУ 208.001.01 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

#### **Актуальность темы исследования**

Повреждение спинного мозга кардинально изменяет качество жизни пациента, требует адаптации к новым условиям жизни. По современным литературным данным в среднем по миру частота травм спинного мозга с благоприятным исходом колеблется от 9 до 53 случаев на 1 миллион жителей. В последнее время отмечается неуклонный рост доли повреждения спинного мозга в структуре сочетанной травмы, так в России ее получают более 8 тысяч человек в год. И это статистика только травматического повреждения спинного мозга, а есть еще немало причин для возникновения этой грозной патологии: дегенеративные заболевания, опухоли спинного мозга, инфекционные и сосудистые миелиты. Таким образом, динамика заболеваемости, высокая инвалидизация, молодой, трудоспособный возраст свидетельствуют о высокой степени значимости комплексного изучения данной проблемы. Исследования, направленные на обнаружение морфологических основ восстановления нервных структур, поврежденных в следствии ишемии, а также объективной оценки результатов нейрометаболической стимуляции регенеративных процессов, безусловно, являются актуальными и своевременными. С этих позиций, представленная диссертационная работа Пашина Сергея Сергеевича представляется важной для фундаментальной и клинической медицины.

#### **Научная новизна и практическая значимость**

Работа Пашина С.С. имеет экспериментально-теоретическую направленность и может быть интересна специалистам в области гистологии, физиологии и неврологии. Ее результаты внедрены в учебный процесс на

кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) при обучении студентов.

В представленной работе в качестве экспериментальной модели ишемии грудного отдела спинного мозга крыс для изучения динамики восстановления морфофункциональных показателей впервые апробирован метод фокального фотоиндуцированного тромбоза.

Впервые разработана модификация метода количественной оценки поведенческих реакций экспериментальных животных с частичным парезом конечностей для исследования динамики восстановления моторных функций после вызванной ишемии грудного отдела спинного мозга.

Впервые представлены морфологические данные об особенностях клеточной популяции нейронов в пенумбре опытных крыс после вызванной ишемии грудного отдела спинного мозга при использовании ноопепта ГВС 111 в качестве стимулятора нейрорегенеративных процессов.

Результаты, полученные при применении метода фокального фотостимулируемого тромбоза, позволяют рассматривать его в качестве экспериментальной модели ишемии спинного мозга крыс для изучения длительного восстановительного периода, а также поиска путей коррекции повреждений.

### **Достоверность и обоснованность полученных результатов**

Диссертационная работа выполнена на достаточном количестве экспериментальных животных (на 150 крысах - самцах линии Вистар). Весь материал был разделен на 10 групп для проведения сравнительного анализа морфометрических и поведенческих показателей экспериментальных животных с использованием и без использования нейрометаболической стимуляции.

В работе применен комплекс классических гистологических методов, адекватных цели и задачам исследования. В результате была дана характеристика макроскопических и микроскопических изменений в очаге повреждения спинного мозга крыс в разные сроки.

Для оценки нарушений моторных функций в диссертационном исследовании использовали произвольные, врожденные реакции. Количественную и объективную оценку поведенческих реакций у экспериментальных крыс проводили по интегральному показателю. Критериями для которого служили несколько параметров состояния животных, которые регистрировали в ходе исследования. Каждый критерий оценивали по бальной шкале от 0 до 6.

Полученные данные подвергали статистической обработке, включающей определение оценочных показателей средних значений изучаемых величин, их стандартной ошибки, определение различий между показателями с использованием параметрического критерия Стьюдента и



непараметрического критерия Вилкоксона, взаимозависимость изучаемых признаков выявлялась методами корреляционного анализа данных.

Исходя из сказанного выше, можно заключить, что по актуальности темы, объему выполненных исследований, обоснованности выводов, новизне и значимости полученных результатов для фундаментальной и прикладной гистологии, работа удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

### **Оценка содержания диссертации**

Представленная диссертационная работа выполнена в классическом стиле на 95 страницах машинописного текста, содержит главы: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, словарь терминов, библиографический список, благодарность.

Работа дополнена иллюстративным материалом, представленным 22 рисунками и 9 таблицами. Библиографический список содержит 150 источников, из них 38 источника на русском языке и 112 – на английском.

Во введении автор обосновывает актуальность темы исследования, ставит цель и задачи для её реализации, подчеркивает научную новизну, практическую значимость работы. Автором четко сформулированы 4 научных положения, выносимые на защиту, они отражают суть проделанной работы.

Обширный литературный обзор занимает 26 страниц и разбит на 5 глав с подглавами, в которых освещены основные данные по теме диссертационного исследования. Становится понятным, что автор знает литературу по теме диссертации и хорошо в ней ориентируется, но хотелось бы видеть большее количество ссылок на работы последних лет, а также акцент на морфологический материал.

В главе «Материалы и методы исследования», состоящей из двух подглав, в необходимом объеме дана характеристика экспериментального материала. Подробно описаны факторы воздействия и условия их применения. Детально описан примененный метод для моделирования фотоиндуцированного тромбоза. Приведено описание методов макроскопической оценки и гистологического исследования спинного мозга, а также способов оценки функционального состояния животных после эксперимента. Нельзя не отметить, что автор несколько вольно обращается с терминами: «частичный парез», «полный парез» - имеется в виду парез и паралич. Несомненный интерес представляет собой примененный автором способ моделирования очага ишемии спинного мозга и его последующее выявление.

Глава с результатами собственных исследований представлена на 20 страницах и начинается с описания морфологических изменений в фокальных очагах ишемического повреждения спинного мозга. Сначала



автор знакомит читателя с макроскопической картиной, выявляемой у экспериментальных животных, затем дает описание патологических трансформаций нейронов в зоне воздействия в выбранные для исследования сроки. В дальнейшем сопоставляет полученные морфологические данные с особенностями поведения подопытных животных в соответствующие сроки. В первые сутки в области пенумбры в нейронах выявлены типичные ишемические изменения, такие как угловатая форма нейрона, гомогенизация цитоплазмы и исчезновение глыбок хроматина. Спустя неделю в этой зоне автором обнаружена выраженная глиальная активность, регистрируя пролиферацию и гипертрофию глиоцитов. При этом в центральной зоне очага ишемии наблюдали деструкцию всех клеточных элементов. Через два месяца после экспозиции регистрировали увеличение количества неповрежденных клеток в граничащей с очагом зоне, но оно было значительно ниже нормы. В зоне очага к этому времени обнаруживали глиально-соединительнотканый рубец. Данные изменения соответствовали периодам изменений моторных функций подопытных животных.

При оценке результатов опытной группы животных, которым выполняли аналогичное повреждение спинного мозга, но использовали в качестве нейропротектора ноопепт ГВС 111, была отмечена большая сохранность ткани спинного мозга крыс, а объем очага ишемического повреждения у данных животных был в среднем в 2 раза меньше по сравнению с группой «опыт 1».

Обсуждения результатов занимают 5 страниц машинописного текста, на которых автором выполнен анализ собственных данных и проведено сопоставление полученных результатов с имеющимися в литературе сведениями, что позволило сформулировать положения, выносимые на защиту и выводы. В заключении автор подводит итоги диссертационного исследования и обозначает дальнейшие перспективы в разработке данного направления.

Полученные результаты позволили автору сформулировать пять выводов, которые соответствуют цели и задачам исследования.

Следует отметить, что диссертационное исследование Пашина С.С. является серьезной экспериментальной работой, содержащей интересные данные о моделировании очага повреждения спинного мозга у лабораторных животных, а также об особенностях гистологической картины нейронного состава в очаге и пенумбре на разные сроки наблюдения.

Автореферат соответствует материалам диссертации и полностью отражает ее содержание.

### **Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах**

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ (из них 4 статьи в библиографической базе Scopus и 2 Web of Science), отражающих полностью содержание диссертации, в том числе 4 в рецензируемых изданиях,

рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание учёных степеней кандидата и доктора наук.

### **Вопросы и замечания**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Пашина С.С. нет, но есть ряд пожеланий и вопросов, ответ диссертанта на которые хотелось бы услышать.

В качестве пожеланий хотелось бы видеть большее количество иллюстративного материала, позволяющего оценить все нюансы результатов данного исследования. А также детальное описание зон морфологического изучения спинного мозга, чтобы исключить вопросы, связанные с топографией гистологических структур.

Вместе с тем указанные замечания носят рекомендательный и редакционный характер, не уменьшая достоинства работы.

В качестве дискуссии хотелось бы услышать мнение диссертанта на следующие вопросы:

1. В своем исследовании вы сконцентрировались на изучении морфологических аспектов нарушений двигательных функций подопытных животных, при этом большая часть повреждений спинного мозга была расположена на его дорсальной поверхности, где локализуются крупные проводящие пути восходящего направления. Почему вас не заинтересовало нарушение чувствительности при такой модели ишемии?

2. Можно предположить, что нарушение двигательной активности животных связано с повреждением пирамидных путей. Оценивали ли вы степень их вовлеченности в экспериментальный очаг у подопытных животных?

3. Поясните, пожалуйста, в какой именно из спинномозговых пластинок вы изучали изменения структуры мотонейронов?

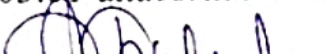
Данные вопросы не умаляют достоинства выполненного диссертационного исследования и носят дискуссионный характер.


### **Заключение**

Диссертационная работа Пашина Сергея Сергеевича «Оценка эффективности нейропротекторной терапии по динамике автоморфометрических и поведенческих показателей экспериментальных животных после вызванной ишемии грудного отдела спинного мозга», выполненная под руководством член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессора Кузнецова С.Л., и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04. - клеточная биология, цитология, гистология, является законченным научно-квалифицированным трудом, содержащим решение важной научной задачи – морфологического изучения репаративных процессов в нервной системе



животных после экспериментальной ишемии. Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и 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 ректора Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Пашин Сергей Сергеевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Заведующий кафедрой анатомии  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук (03.03.04 - клеточная биология, цитология,  
гистология, 14.03.01-анатомия человека),  
доцент  Павлов Артем Владимирович

Подпись д.м.н., доцента Павлова А.В. заверяю:  
проректор по научной работе и инновационному развитию  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук,  
профессор  Сучков Игорь Александрович

« 26 » января 2021 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Рязанский государственный медицинский  
университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9;  
телефон +7 (4912) 971801; e-mail: rzgmu@rzgmu.ru