

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе и
развитию регионального
здравоохранения

ФГБОУ ВО Ярославский
государственный медицинский
университет Минздрава России
доктор медицинских наук
профессор Баранов А.А.

« 03 » марта 2020 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования "Ярославский государственный
медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской
Федерации**

Диссертация «Особенности активизации нейрогенеза в обонятельных луковицах крыс при экспериментальных воздействиях» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология. выполнена на кафедре анатомии человека федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ярославском государственном медицинском университете" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2014 г. окончил Ярославскую государственную медицинскую академию по специальности по специальности 060103 Педиатрия.

В период подготовки диссертации соискатель Варенцов Вячеслав Евгеньевич обучался в очной аспирантуре в ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России с сентября 2014 по август 2017 по специальности 30.06.01. Фундаментальная медицина.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №05/34-7 выдана 19.02.2020

г. федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования "Ярославским государственным медицинским университетом" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работает в должности ассистента кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России с 1 сентября 2017 г. по настоящее время.

Научный руководитель:

Румянцева Татьяна Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Специальности: 14.03.01 – анатомия человека,
03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования. Диссертационная работа Варенцова В.Е. выполнена в рамках актуальной проблемы фундаментальных научных исследований – выявления возрастных закономерностей реакции стволовых ниш мозга при экспериментальных воздействиях. Среди множества научных работ, характеризующих репаративные возможности центральной нервной системы с разных позиций, с использованием разнообразных маркеров, выяснения видовых особенностей нейрогенеза, раздел о возрастных особенностях реакций стволовых ниш весьма ограничен. Отсутствие таких данных затрудняет возможности оценки активности стволовых ниш, а также прогнозирования и управления компенсаторными реакциями 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. В

тоже время, именно обонятельная луковица является объектом, в котором можно оценивать напрямую или косвенно все фазы нейрогенеза. Она выступает в качестве «диагностического окна» этого сложного процесса. Вышеперечисленные проблемы явились мотивом к выполнению исследования, определив его цель и задачи.

Научная новизна. В результате исследования впервые описана возрастная гистотопографическая картина распределения маркёров пролиферации (Ki-67), нейрогенеза (нестина и даблкортина), и экспрессия n-NOS в различных слоях обонятельных луковиц крыс с неонатального периода до зрелого возраста (180 суток). Впервые получены морфологические подтверждения положительного влияния нейропептида ТКPRPGP 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 резкой экспрессии 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, особенно выраженное в центральной зоне луковицы. Впервые установлено, что реакция на стимуляцию и на введение капсаицина характерна только для субпопуляции n-NOS+ нейронов гранулярного слоя. Стимуляция сопровождается повышением численной плотности этой субпопуляции, а введение нейротоксина – ее снижением. Полученные данные расширяют представления об адаптивной способности центральной нервной системы, доказывают зависимость реакции от возраста воздействия. Разработанный алгоритм оценки нейрогенеза по клеточному составу обонятельных луковиц

позволил выявить гистотопографические и возрастные особенности экспрессии маркеров разных стадий нейрогенеза и на основании этих данных оценить результаты эксперимента.

Научно-практическая значимость. Полученные данные дополняют сведения по активности нейрогенеза в обонятельных луковицах мозга крысы на протяжении первого полугодия жизни. Оценка распределения позитивных клеток по слоям луковицы при переходе к внеутробному периоду, стимуляции и введении нейротоксина, не только подтвердила радиальное направление миграции прогениторных клеток, но и позволила выявить волнообразность этого процесса. Результаты работы расширяют немногочисленные данные о возрастных особенностях и 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. Внедрение полученных результатов и выводов в учебный процесс в ВУЗах позволит расширить представления студентов и врачей о репаративных возможностях нервной системы.

Личное участие автора. Автором лично были выполнены: экспериментальная часть исследования, морфологические и морфометрические исследования, статистическая обработка полученных данных и анализ результатов, написание текста диссертации. Автор принимал непосредственное участие в написании статей и тезисов и их подготовке к публикации в научных изданиях, участвовал в качестве докладчика на конференциях разного уровня.

Степень достоверности научных положений, выводов, рекомендаций. Достоверность результатов диссертационной работы, полученных автором, определяется достаточным объемом проведенного исследования: работа выполнена на 377 белых крысах линии Вистар разного возраста. Для реализации цели выбраны общегистологические, иммуногистохимические и статистические методы исследования, адекватные для решения поставленных задач. Использован метод цифровой микроскопии и компьютерной обработки гистологических изображений. Произведена оценка достоверности различий показателей экспериментальных групп, что позволило правильно интерпретировать полученные результаты и сформулировать обоснованные положения, выводы и практические рекомендации. Результаты исследования научно обоснованы. Проверена первичная документация: цифровые базы данных, результаты статистического анализа данных, гистологические блоки и гистологические стекла (1885 шт.), база микрофотографий.

Внедрение результатов диссертации в практику

Результаты исследований используются в учебной работе кафедры гистологии, цитологии с эмбриологией анатомии человека, нормальной физиологии с биофизикой, нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России.

Полнота опубликования в печати. Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 27 научных работах соискателя, в том числе в 6 статьях в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из которых 2 в индексированных базах данных Scopus, получен 1 патент РФ на изобретение.

Журналы, рекомендованные ВАК

1. **Варенцов В.Е.**, Румянцева Т.А. Возрастные особенности экспрессии даблкортина в структурах обонятельных луковиц крысы // **Журнал анатомии и гистопатологии.** – 2017. – Т. 6, №3. – С. 19–24.
2. **Варенцов В.Е.**, Румянцева Т.А., Мясищева Т.С. Распределение NADPH - диафораза позитивных структур обонятельной луковицы крыс в онтогенезе // **Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.** – 2018. – Т. 26, №1. – С. 5–13. Переводная версия: **Varentsov V.E., Rumyanceva T.A., Myasishcheva T.S. Distribution of NADPH - diaphorase positive structures of olfactory bulb of rats in ontogenesis** // I.P. Pavlov Russian Medical biological herald. – 2018. – Vol. 26, №1. – P. 13–20. Опубликовано 26.01.2018.
3. Румянцева Т.А., Пожилов Д.А., **Варенцов В.Е.**, Москаленко А.В. Возрастные особенности экспрессии GFAP и DCX в обонятельных луковицах и ростральном миграционном потоке у крыс // **Журнал анатомии и гистопатологии.** – 2018. – Т. 7, №2. – С. 69–75.
4. Пожилов Д.А., Румянцева Т.А., **Варенцов В.Е.**, Москаленко А.В. Экспрессия даблкортина в обонятельной луковице и ростральном потоке у крыс инфантильного возраста после воздействия нейротоксина // **Журнал анатомии и гистопатологии.** – 2018. – Т. 7, №4. – С. 50–55.
5. **Варенцов В.Е.**, Румянцева Т.А., Пшениснов К.К., Мясищева Т.С., Пожилов Д.А. Возрастная пластичность нитрэргических субпопуляций нейронов обонятельной луковицы крысы // **Медицинский вестник Северного Кавказа.** – 2019. – Т. 14, №1.2. – С. 168–171.
6. **Варенцов В.Е.**, Румянцева Т.А., Киселева Е.В., Мясищева Т.С. Пролиферативная активность в обонятельных луковицах у крыс при моделировании нейродегенерации // **Морфология.** – 2019. – Т.156, №5 – С. 26–31.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на 12 - ти научных конференциях, конгрессах, съездах: Международной (XIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (19 марта 2015 г., Москва); Всероссийской научно - практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», посвящённой 70-летию победы в Великой Отечественной войне (17 апреля 2015 г., г. Ярославль); 70-ой Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки» (15 апреля 2016 г., г. Ярославль); II Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы нейробиологии. Структура и функции нервной системы в норме и патологии» (12-14 мая 2016 г., г. Ярославль); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием посвящённой 120-летней годовщине со дня рождения проф. Б.М. Соколова (3-4 июня 2016 г., г. Рязань); на XIII Конгрессе Международной ассоциации морфологов (24-27 мая 2016 г., г. Петрозаводск); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием посвящённой юбилею президента университета, проф., акад. РАН Ю.В. Новикова «Актуальные вопросы медицинской науки» (17 апреля 2017 г., г. Ярославль); Всероссийской научной конференции с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты морфогенеза человека» (26-27 октября 2017 г., г. Оренбург); Всероссийской конференции молодых специалистов «Актуальные вопросы фундаментальной, экспериментальной и клинической морфологии» (6 октября 2017 г., г. Рязань); III международной научной конференции, посвященной памяти заслуженного деятеля науки РФ, проф. Шилкина В.В. «Современные проблемы нейробиологии» (4-6 октября 2018 г., г. Ярославль); на XIV Конгрессе Международной ассоциации морфологов (19-23 сентября 2018 г., г. Астрахань), на VIII съезде научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов (23-26 мая 2019 г., г. Воронеж).

Заключение

Диссертационная работа Варенцова В.Е. на тему «Особенности активизации нейрогенеза в обонятельных луковицах крыс при экспериментальных воздействиях» по специальности 03.03.04. – Клеточная биология, цитология, гистология является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертация соответствует требованиям п. 14 положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.


Диссертация Варенцова Вячеслава Евгеньевича на тему «Особенности активизации нейрогенеза в обонятельных луковицах крыс при экспериментальных воздействиях» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете по специальности 03.03.04. – Клеточная биология, цитология, гистология.

Заключение принято на заседании Регионального отделения межрегиональной общественной организации «Научное медицинское общество анатомов, гистологов и эмбриологов».

Присутствовало на заседании 17 человек имеющих ученую степень. Результаты голосования: «за» 17 чел., «против» 0 чел., «воздержалось» 0 чел., протокол № 126 от «14» февраля 2020 г.

Председатель Павлов Алексей Владимирович, д.м.н., профессор, федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ярославского государственного медицинского университета" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии, эмбриологии.

Подпись _____


Подпись Павлов 8
Заведующий: Уч. секр. Павлов