

УТВЕРЖДАЮ

Проректор

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Минздрава России

д.м.н., профессор

Н.И. Крихели

_____ 2026 года



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научной и практической значимости диссертационной работы 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

Воздействие повреждающих факторов при хроническом системном воспалении может приводить к развитию в нейроглии и нейронах реактивных изменений в виде нейровоспаления. Такие изменения в коре больших полушарий головного мозга, как правило, ассоциируются с нейродегенеративными процессами и старением головного мозга. Следовательно, всестороннее изучение реактивных изменений нейронов и нейроглии в коре больших полушарий головного мозга при хроническом системном воспалении играет роль в понимании нейродегенеративных явлений, а также создает основу для трансляции фундаментальных знаний в практическую область с целью потенциально более эффективного предотвращения заболеваний, связанных с нейродегенеративными процессами и старением головного мозга. Поскольку наиболее ранние реактивные изменения в нейронах могут не успевать привести к развитию заболеваний, но оказывать воздействие на их механизмы в последующем, актуально понимание закономерностей морфофункциональных изменений в

коре больших полушарий головного мозга при нейровоспалении и хроническом системном воспалении на ранних сроках после повреждающих воздействий. Учитывая все вышеперечисленное, диссертационная работа Венедиктова Артема Андреевича «Морфофункциональные особенности нейронов коры головного мозга мышей в условиях хронического системного воспаления» является актуальной, а также представляет интерес как с научной, так и с практической точек зрения.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Венедиктова Артема Андреевича посвящена изучению закономерностей морфофункциональных изменений в нейронах при хроническом системном воспалении у мышей, в том числе в условиях нейропротекции за счет белков теплового шока. Полученные результаты крайне важны в фундаментальной медицине, так как именно ранние реактивные изменения без развития заболеваний при нейровоспалении на фоне хронического системного воспаления были в наименьшей степени изучены в ранее существовавших работах, а характеристика закономерностей таких реактивных изменений необходима для дальнейших исследований в области нейродегенеративных заболеваний и изменений в головном мозге, связанных с его старением. Эти данные особенно актуальны на фоне старения населения Российской Федерации и той дополнительной нагрузки, которую этот факт окажет на здравоохранение в ближайшие десятилетия.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнений. Автором впервые описаны и проанализированы закономерности ранних морфологических изменений в поясной коре больших полушарий головного мозга у мышей при внутрибрюшинном введении бактериального липополисахарида серовара O111:B4 в дозах 0,5 мг/кг, 1 мг/кг и 2 мг/кг массы тела в сутки на протяжении 4 дней. Также впервые описаны закономерности

морфофункциональных изменений в моторной коре больших полушарий головного мозга у мышей при стереотаксических введениях бактериального липополисахарида того же серовара в дозе 12 мкг/кг массы тела животного в боковые желудочки головного мозга и в первичную моторную кору больших полушарий головного мозга. Впервые выполнена комбинированная верификация места стереотаксического введения у мышей при помощи лазерной спекл-контрастной визуализации и окрашивания трифенилтетразолия хлоридом. Автором установлено, что внутри- и внеклеточная гиперэкспрессия белка HSPA1A (HSP70) при интракортикальном введении бактериального липополисахарида сопровождаются ограниченными нейропротективными эффектами.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты исследования имеют большое значение как для науки, так и для практического применения. В теоретическом плане автором получены данные о морфологических закономерностях реактивного повреждения нейронов при нейровоспалении и хроническом системном воспалении, в том числе при нейропротекции за счет белков теплового шока. Практическое применение результатов работы возможно за счет того, что в ней автором были апробированы три модели повреждения нервной ткани, пригодные для дальнейших фундаментальных исследований и доклинических исследований лекарственных препаратов. Полученные в исследовании научные результаты в части морфофункциональных особенностей реактивных изменений в нейронах и нейроглии внедрены в учебный процесс в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) и федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования Ярославский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

публикации в иных журналах; 3 научных публикации представляют собой материалы (тезисы) конференций.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении 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 хорошим литературным языком, иллюстрирована изображениями хорошего качества и легко доступна восприятию и научному анализу.

Во введении автор четко обосновывает актуальность темы, аргументируя необходимость проведения настоящей работы. Автор формулирует цель исследования, а именно изучение закономерностей морфофункциональных изменений нейронов и нейроглии в коре больших полушарий головного мозга при хроническом системном воспалении и повреждении нервных клеток, и определяет четыре задачи для достижения этой цели, в дальнейшем обосновывая три положения, выносимые на защиту.

В первой главе автором проведен всесторонний обзор литературы. В этом обзоре рассмотрены основные принципы морфологической организации нейронов и нейроглии, реактивные изменения, которые могут происходить в нейронах и нейроглии на фоне повреждающих воздействий. Также автором проведен обзор факторов, способных моделировать хроническое системное воспаление с нейровоспалением, и аргументировано использование эшерихиозного липополисахарида как фактора, наиболее отвечающего цели и задачам настоящей работы. Рассмотрены известные закономерности изменений при введении разными способами именно этого повреждающего фактора. Обсуждены варианты оценки морфологических изменений и моделирования нейропротекции и аргументирован выбор этих вариантов для методологического решения поставленных задач.

Личный вклад автора

Автор лично проводил все этапы настоящего исследования: формулировка идеи, постановка цели и задач, набор материала, гистологическое исследование, физиологические моторные тесты, морфометрическое исследование, статистическая обработка, обсуждение результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций, подготовка публикаций по исследованию в виде статей, материалов конференций и форумов, написание текста диссертации и автореферата.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Полученные автором данные о закономерностях морфофункциональных изменений в нейронах в условиях хронического системного воспаления рекомендуется использовать в изучении гистологии, эмбриологии, цитологии на лечебных факультетах медицинских ВУЗов, а также при подготовке ординаторов и молодых исследователей по соответствующим профильным специальностям. Полученные выводы о моделях для изучения закономерностей ранних реактивных изменений в нейронах коры больших полушарий головного мозга, а также об ограниченной эффективности нейропротекции за счет белков теплового шока, рекомендуется использовать в научных исследованиях, включая доклинические исследования лекарственных препаратов, обладающих нейротоксичностью, в практике отечественных фармацевтических предприятий.

Количество печатных работ

Материалы диссертации опубликованы в 9 печатных работах, включая 2 научные статьи в журналах, входящих в Перечень Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России (Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук); 1 научная статья в журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus; 3 научных

Во второй главе описаны материалы и методы исследования. Аргументирован выбор материалов и объекта исследования, расчет количества экспериментальных животных. Подробно охарактеризованы использованные в работе морфологические, функциональные, математические методы.

В третьей главе изложены результаты исследования. Представлены текстовые, численные и графические данные, показывающие морфологические изменения в нейронах поясной и моторной коры больших полушарий головного мозга при введении эшерихиозного липополисахарида внутрибрюшинно в дозе 1 мг/кг (а также 0,5 мг/кг и 2 мг/кг) в течение 4 дней и стереотаксически в дозе 12 мкг/кг (в желудочки головного мозга и интракорткально), а именно пикнотические изменения клеток и ядер, уменьшение клеток, сморщивание ядер с характерной гиперхромностью, гидропические изменения, снижение количества нейронов и зрелых жизнеспособных нейронов. Не обнаружено лейкоцитарной инфильтрации и иных признаков воспаления в классическом понимании термина. Показана активация нейроглии при разных способах введения эшерихиозного липополисахарида. Выявлено снижение двигательной активности животных при введении эшерихиозного липополисахарида в моторную кору. Также продемонстрирована меньшая выраженность функциональных и аналогичная выраженность морфологических изменений у животных с гиперэкспрессией белков теплового шока и введением липополисахарида по сравнению с обычными животными с введением липополисахарида.

В четвертой главе полученные результаты обобщены, систематизированы и обсуждены, четко сформулированы обнаруженные закономерности реактивных морфофункциональных изменений в нейронах коры больших полушарий головного мозга. Аргументирована адекватность выбранных моделей для достижения таких изменений. Обсуждена целесообразность использования белков теплового шока в дальнейших исследованиях их нейропротективных свойств в моделях повреждения нервной ткани с нейровоспалением и нейродегенеративными изменениями.

Выводы логично вытекают из поставленных задач и корректно отражают цель и тему диссертационного исследования. Автореферат работы изложен на 24 страницах и полностью отражает содержание диссертации.

В целом работа представлена логично, изложена последовательно. Текст отличается четкими формулировками, в том числе в области положений, выносимых на защиту.

Принципиальных замечаний к выполнению работы, представлению полученных результатов, выводам и положениям, выносимым на защиту, а также к оформлению диссертации нет. В качестве пожелания для продолжения исследований в области клеточной биологии в дальнейших работах по теме предлагается провести также оценку уровня цитокинов для изученных режимов дозирования липополисахарида с моделированием нейровоспаления при помощи вестерн-блоттинга, иммуноферментного анализа или других аналогичных методов.

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: изучены закономерности морфофункциональных изменений нейронов и нейроглии в коре больших полушарий головного мозга при хроническом системном воспалении и повреждении нервных клеток, 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.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», протокол № 116 от 24 апреля 2026 года.

Заведующий кафедрой гистологии,
эмбриологии и цитологии
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук (по специальности
1.5.22. Клеточная биология), профессор



Банин Виктор Васильевич

Подпись профессора Банина В. В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО
«Российский университет медицины»
Минздрава России
д.м.н., профессор



Раснер Павел Ильич