

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Румянцевой Татьяны Анатольевны
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», представленную на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 – Клеточная
биология, цитология, гистология (медицинские науки)**

Актуальность темы исследования

Нарушения, возникающие в структуре спинного мозга при ишемии различной этиологии, приводят к параличу разной выраженности, развитию вторичной патологии, проявляющейся в нарушениях деятельности активных нервных структур, мышечной дистрофии, костных деформациях, камнеобразовании, почечной недостаточности и др. Поиск эффективных методов коррекции этого состояния является серьезной медицинской проблемой и определяет необходимость создания адекватных экспериментальных моделей как для фундаментальных исследований механизмов повреждения спинного мозга, так и для медицинской практики. Особенно важным является унификация подхода к оценке влияния фармакологических препаратов при нейрорегенерации. Поэтому сформулированная цель исследования: изучение степени повреждения нейронов, их морфофункционального восстановления и стимуляции нейрорегенеративных процессов с помощью ноопепта ГВС 111 после экспериментального моделирования ишемии грудного отдела спинного мозга крыс методом фокального фотоиндуцированного тромбоза, является актуальной.

Научная новизна исследования и полученных результатов

При решении поставленных в исследовании задач автор разработал и впервые применил сочетанный подход к оценке экспериментальной модели ишемии грудного отдела спинного мозга: оценку моторных функций, суправитальную макроскопическую оценку размеров ишемического очага, гистологическое исследование патоморфологических изменений с

использованием современного автоморфометрического количественного метода. Автору удалось получить при моделировании достаточно однородную по неврологическому дефициту экспериментальную группу, что при других подходах весьма затруднительно. Сочетанная оценка выраженности изменений морфологических показателей и динамики восстановления моторных функций позволила оценить перспективность использования ноопепта ГВС 111, не только как нейропротектора, но и как стимулятора процессов регенерации поврежденных структур спинного мозга, позволяющего снизить летальность, степень повреждения и ускорить процесс функционального восстановления в постишемическом периоде.

Степень обоснованности научных положений, выводов, достоверность полученных результатов

Работа выполнена на 150 крысах - самцах линии Вистар, весом от 150 до 250 г. При постановке эксперимента был предусмотрен многокомпонентный контроль: использование интактных, ложнооперированных крыс, животных с введением бенгальского розового с использованием световой обработки и без нее, с введением нейропротектора. Такое тщательное планирование эксперимента позволило исключить многие факторы, которые могли исказить результаты. Достаточное количество животных в каждой группе и автоматизированная морфометрическая оценка позволили получить репрезентативные выборки и обосновать научные положения. При оценке моторных нарушений у крыс с парезами автору пришлось разработать набор неврологических проб, основанных на произвольных, врожденных реакциях. Используя разработанную шкалу, автор провел регистрацию нарушений и получил возможность количественно оценить динамику восстановления моторных функций при ишемии без использования нейропротектора и с ним.

Обоснованность выводов по результатам исследования подтверждена как параметрическими, так и непараметрическими методами статистического анализа. Таким образом, можно констатировать, что научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные автором, научно обоснованы и полностью соответствуют целям и задачам исследования.

Степень достоверности результатов определяется стандартизацией условий содержания лабораторных грызунов, достаточным количеством

экспериментальных животных, рандомизацией с учётом веса, формированием групп сравнения и контроля, адекватными методами исследования, корректными методами статистического анализа данных.

Общая характеристика работы

Диссертация написана по классическому типу, 95 страниц, содержит главы: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственного исследования, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, словарь терминов, библиографический список. Диссертация проиллюстрирована 22 рисунками и 9 таблицами. Список литературы включает в себя 150 источника, из них 38 источников на русском языке и 112 – на английском.

Во Введении представлены обоснование выбора специальности и актуальность темы, сформулированы цель, положения, выносимые на защиту, задачи, решение которых необходимо для достижения цели, выделена научная новизна и практическая значимость работы.

Первая глава диссертации содержит Литературный обзор данных о методах моделирования, описаны модели общей и фокальной ишемии центральной нервной системы, основы патогенеза выбранной модели с бенгальским розовым. Рассматриваются механизмы ишемического повреждения, фазы его развития, направления регенераторных процессов, способы коррекции ишемических повреждений, в том числе отдельно при ишемии спинного мозга. Приводятся данные о группах препаратов – фармакологических нейропротекторах. В отдельной подглаве представлены данные по группе аналогов пирацетама, в том числе ГВС-111. Приведенные в обзоре работы позволяют оценить состояние проблемы, уровни и подходы, используемые в современных исследованиях, определить место данного исследования в системе существующих данных.

Вторая глава, Материал и методы исследования, содержит подробное описание и обоснование формирования экспериментальных групп, моделирование фотоиндуцированного тромбоза, методов измерения размеров ишемического очага, описание нейрогистологических методов окраски, метода автоморфометрии, исследования моторных функций, статистической обработки. Используемый подход позволяет решить

поставленные в исследовании задачи. Тем не менее, глава в части о морфометрических исследованиях написана слишком кратко, нет перечня параметров, которые оценивались, остается много вопросов.

Третья глава, Результаты собственных исследований, содержит данные о макроскопических характеристиках фокальных очагов ишемического повреждения спинного мозга, гистологической характеристики фокальных очагов ишемического повреждения спинного мозга, изменениях моторных функций при фокальном ишемическом повреждении грудного отдела спинного мозга и оценку нейростимулирующего эффекта Ноопепта. Данные сведены в таблицы, указаны результаты оценки достоверности различий. В подглавах с гистологическими данными приведены микрофотографии высокого качества, удачно иллюстрирующие наблюдаемые изменения. Но заголовки таблиц не продуманы, не отформатированы, подписи к рисункам выполнены небрежно, содержат неудачные названия параметров, грамматические и пунктуационные ошибки. Коммерческое название ГВС 11, «Ноопепт», приводится со строчной буквы.

Четвертая глава посвящена обсуждению результатов исследования и содержит анализ данных, полученных в ходе выполнения работы, а также сопоставление результатов собственного исследования автора с литературными данными.

«Выводы» вытекают из полученных результатов, отражают основное содержание работы, являются логичными ответами на поставленные в исследовании задачи.

Результаты диссертационного исследования достаточно апробированы, представлены в материалах 3-х конференций разного уровня, в 8 публикациях, из них 4 статьи в журналах из списка ВАК, 4 БД Scopus и 2 Web of Science. Содержание автореферата полностью отражает содержание работы.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Данные, полученные в рамках диссертационного исследования, позволяют считать использованный метод моделирования локального ишемического повреждения спинного мозга воспроизводимым и адекватным

для решения задач экспериментальной морфологии. Стоит отметить перспективность использования современных автоморфометрических методов в гистологической практике, особенно при большом объеме рутинных методов. Разработанная автором бальная шкала оценки моторных функций у животных с параличами и парезами конечностей является перспективной и для оценки других экспериментальных моделей с неврологическим дефицитом.

Результаты проведенной автором работы позволяют рекомендовать использованный методический подход для дальнейших клинических испытаний не только Ноопепта, но и других нейропротекторов, в качестве перспективных средств при оказании медицинской помощи в острую фазу при спинальных травмах и инсультах.

Несмотря на общее положительное впечатление о выполненной работе, при анализе возникает ряд вопросов:

1. В чем заключается автоморфометрия? Какие морфометрические параметры получены этим способом?
2. На основании какой (чьей?) классификации разделяли нейроны по выраженности дистрофических изменений?
3. В названиях таблиц есть термин «количество нейронов в (%)» - что имелось в виду?
4. В какую вену вводили препарат 10 дней подряд, под наркозом или был катетер?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по своей актуальности, структуре, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертация Пашина Сергея Сергеевича «Оценка эффективности нейропротекторной терапии по динамике автоморфометрических и поведенческих показателей экспериментальных животных после вызванной ишемии грудного отдела спинного мозга» является законченной научно-квалификационной работой, которая 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 № 0094/Р от 31.01.2020 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 - клеточная биология, цитология, гистология.

Официальный оппонент: заведующий кафедрой анатомии человека, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук (по специальностям 03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология и 14.03.01 – Анатомия человека), профессор

«30» декабря 2020 г.



А. Румянцева
Подпись _____
заверяю. Уч. секр. Deford

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