

## **Отзыв официального оппонента**

на диссертационную работу О.В. Лазинской «Морфологические особенности развития коры головного мозга крыс при экспериментальной акселерации», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

**Актуальность темы диссертации.** Несмотря на то, что диссертация Ольги Владимировны Лазинской является фундаментальным исследованием, в котором изучаются актуальные для нейробиологии морфологические закономерности развития головного мозга, она имеет свой прикладной аспект, поскольку исследует влияния внешних факторов, в частности, стероидного стимулятора анаболизма ретаболила на процессы постнатального развития коры мозга у крыс-акселератов. Проблема использования стероидных стимуляторов для коррекции тех или иных функций организма в последнее время, по известным причинам, приобрела особую актуальность, причем не только для терапевтов, педиатров и неврологов, но и для специалистов, занимающихся вопросами спортивной медицины, молодых спортсменов и их тренеров.

Многочисленные и разнообразные изменения постнатального развития мозга могут быть следствием большого количества факторов, в том числе и акселерации. Однако до сих пор морфофункциональное изучение участков мозга, которые оказывают значительное влияние на формирование эмоций, памяти, поведения и других атрибутов высшей нервной деятельности при акселерации практически не проводилось. Этот пробел в определенной степени восполняет проведенное исследование, в котором указанные явления анализировались не только в неокортексе, но и в гиппокампе. Оговорюсь сразу, выбрана не самая легкая тема для исследования, основной целью которого явилось изучение особенностей динамики морфологических показателей развития головного мозга крыс при экспериментальной акселерации. Достичь поставленной цели автор предполагает при помощи трех задач. В первой и второй задачах планировалось изучить влияние

экспериментальной акселерации крыс на динамику гравиметрических, морфометрических и гистохимических показателей развития головного мозга, а также на свободнорадикальное окисление в коре и поведение крыс в возрасте от 5 до 60 суток. В-третьей – изучить влияние введения стероидного препарата с выраженными анаболическими свойствами (ретаболила) на морфометрические и гистохимические показатели развития коры головного мозга и свободнорадикальное окисление в коре головного мозга крыс-акселератов. Приведенные в работе задачи позволяют достичь поставленной цели и в этом отношении нареканий не вызывает, но их изложение автору следовало стилистически разнообразить. По меньшей мере, подыскать синонимы словосочетанию «изучить влияние», с которого начинается каждая задача. Не лишне, было бы также внести уточнение в формулировку 2-ой задачи, поскольку в работе изучали развитие не всего мозга, а его отдельных анатомических образований – новой коры и гиппокампа.

**Научная новизна исследования.** Совокупность полученных автором материалов свидетельствует, что при значительном уменьшении численности крысят в помете наблюдается более интенсивное развитие мозга, по сравнению с контролем. Эти данные, которые нашли подтверждение в соответствующих разделах диссертации, без сомнения, приводятся впервые. Важно и то, что в диссертации представлены новые доказательства возможности использования гравиметрических, морфометрических и гистохимических показателей для количественной характеристики развития корковых формаций головного мозга. Большой интерес вызывают оригинальные данные, свидетельствующие об ускоренном развитии головного мозга у крыс-акселератов после введения стероидного препарата с выраженным анаболическим эффектом – ретаболила. В частности, установлено, что его введение способствует увеличению толщины коры, уменьшению численной плотности в ней нейронов, повышению концентрации РНК, активности НАДН- и НАДФН-дегидрогеназы и ключевого фермента стероидогенеза –  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы в

цитоплазме корковых нейронов. Важно отметить возрастную и гендерную зависимость отмеченных изменений, впервые выявленную и обоснованную автором диссертационной работы.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Рассматриваемая диссертация является фундаментальной научно-квалификационной работой, результаты которой вносят существенный вклад в понимание роли акселерации в развитие мозга. Материалы об особенностях влияния стероидных препаратов с выраженным анаболическим эффектом на структурно-функциональные характеристики коры головного мозга в зависимости от возраста и пола испытуемых могут оказаться полезными для специалистов, занимающихся вопросами спортивной медицины. В целом, результаты исследования расширяют представления о факторах, регулирующих постнатальный онтогенез мозга, и могут использоваться при проведении занятий на кафедрах гистологии, анатомии, физиологии, психиатрии, психологии и неврологии.

**Достоверность и обоснованность научных результатов.** Репрезентативность наблюдений и экспериментов в полной мере обеспечена достаточным количеством исследованного материала, а также методами, позволяющими решить поставленные задачи и получить обоснованные научные результаты. Об их достоверности свидетельствует применение в диссертации объективных методов обработки полученных материалов (компьютерной морфометрии и цитоспектрофотометрии) и корректный статистический анализ. Достоверности и обоснованности результатов работы также способствовал грамотный методологический подход, использованный в диссертации, и четко выстроенный дизайн исследования.

**Критическая оценка содержания и выводов диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав собственных данных, обсуждения, выводов и списка литературы, который включает 308 источников, в том числе 144 отечественных и 169 иностранных. Работа содержит 16 таблиц, в которые

включены количественные данные, полученные в ходе исследования, и 18 наглядных микрофотографий.

Во введении нашли отражение представления автора об актуальности данной работы и возможных путях решения вопросов, возникающих при изучении постнатального онтогенеза мозга. Важно, что автор отмечает преемственность проводимых исследований, которые являются логическим продолжением цикла научных исследований по изучению влияния средовых факторов на развитие головного мозга, в течение ряда лет проводимых на кафедре гистологии Дальневосточного государственного медицинского университета под руководством известного морфолога заслуженного деятеля науки, профессора Б.Я. Рыжавского.

Хорошо написан «Обзор литературы». Он содержит критический анализ основных публикаций по сути проблемы. Отчетливо прослеживается позиция автора по ряду спорных и противоречивых вопросов. Подчеркнуты приоритеты научной школы, выходцем из которой является автор диссертации. Несомненно, положителен и тот факт, что в конце главы автор на основании глубокого анализа данных литературы в сжатой форме обосновал целесообразность проведения настоящего исследования. Возможно, здесь следовало бы более конкретно сформулировать, что сделано, и что необходимо сделать для более полного представления об изучаемых процессах.

В этом отношении выигрывает вторая глава диссертации, в которой представлена необходимая информация по обоснованию использованного в работе экспериментального материала и методов его изучения. Как следует из этой главы, исследование выполнено на 212 крысах обоего пола линии Вистар из 32 пометов в возрасте 5, 14, 30 и 60 суток. В первом разделе работы изучалось влияние уменьшенной численности пометов (по-видимому, имелось в виду сокращение численности крысят в помете) на показатели развития головного мозга крыс и весовые характеристики массы тела, во втором – те же показатели исследовали после однократного введения

крысам-акселератам ретаболила. Для оценки поведенческих реакций животных изучали в приподнятом крестообразном лабиринте.

Гистохимическими методами в цитоплазме пирамидных нейронов слоев II и V неокортекса передней и собственно теменной долей, поля СА I гиппокампа определяли концентрацию РНК (по Эйнарсону), наличие НАДН-дегидрогеназы, отражающей активность внутримитохондриальных, и НАДФН-дегидрогеназы – внемитохондриальных окислительных процессов, активность  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы – показателя интенсивности синтеза нейростероидов. Кроме того, срезы теменной доли окрашивали суданом черным В для суждения о степени миелинизации нервных волокон. Методом хемилюминесценции изучали процессы свободнорадикального окисления в коре лобной доли. Гравиметрическое исследование включало измерение массы головного мозга, его полушарий, тела крыс-акселератов, семенников и надпочечников. Определяли толщину коры головного мозга, численную плотность нейронов, площадь сечения цитоплазмы, ядер и ядрышек нейронов, а также активность ферментов в цитоплазме нейронов неокортекса и гиппокампа. Приведенные в этой главе микрофотографии препаратов, полученных морфологическими и гистохимическими методами, весьма иллюстративны и доказательны, что подтверждает высокий методический уровень подготовки диссертанта.

Несмотря на то, что методы, использованные в диссертации, применяются в научных исследованиях довольно давно, они и в настоящее время не потеряли информационную ценность, что позволило представить автору рассматриваемой работы объективную картину возрастных преобразований коры головного мозга у экспериментальных животных.

Следующая третья глава диссертации содержат результаты изучения головного мозга у крыс-акселератов обоего пола. Изложенные в данном разделе материалы свидетельствуют, что нейроны неокортекса и гиппокампа крыс-акселерантов имеют морфометрические и гистохимические отличия от контрольных показателей. При анализе межгрупповых различий нейронов

было установлено, что наибольшее количество таких отличий установлено у 5-суточных крыс. В частности, в слое II и V теменной доли выявлено существенное увеличение площади сечения цитоплазмы, ядер и ядрышек нейронов, по сравнению с контрольными значениями. Для нейронов гиппокампа крыс-акселератов также характерно увеличение площади ядра и ядрышек клеток, хотя размеры цитоплазмы не имели значимых межгрупповых различий. Животные имевшие признаки акселерации, отличались повышенной концентрацией РНК, более высокой, чем в контроле, активностью НАДН-д, НАДФН-д в цитоплазме нейронов слоя II и V неокортекса и гиппокампа. Достоверное увеличение концентрации РНК в цитоплазме нейронов слоя II и V теменной коры указывает на более интенсивные процессы синтеза белка в клетках неокортекса 5-суточных крыс. В то же время в остальных возрастных группах крыс-акселератов морфометрические и гистохимические показатели, характеризующие нейроны неокортекса и гиппокампа в большинстве своем мало отличаются от контроля. Биохимический анализ свободнорадикального окисления не выявил межгрупповых различий содержания гидроперекисей липидов, перекисных радикалов, интенсивности генерации свободных радикалов, общей антиоксидантной защиты. Можно согласиться с мнением автора, что это может быть связано с расширением рациона питания взрослеющих крысят и уменьшением их зависимости от молока матери, возросшей исследовательской активности, о чем свидетельствуют, в том числе данные, полученные при изучении поведения крысят-акселератов в приподнятом крестообразном лабиринте.

Материалы, представленные в этой главе, документированы наглядными микрофотографиями препаратов (почему-то, только тех, которые окрашены метиленовым синим и галлоцианином?), таблицами, в которые внесены количественные данные, полученные в результате многочисленных и скрупулезно выполненных вычислений. Цифровыми данными чрезмерно насыщен и текст данной главы. По-видимому, рациональнее было поместить

все цифры или, по крайней мере, большую их часть в таблицы, а в текстовой части привести весь тот информационный материал, который представлен на пяти страницах в конце данной главы под названием «заклучение». Тогда вся эта глава диссертации выглядела бы как единое целое и читалась, несомненно, интереснее.

В четвертой главе рассматривается влияние ретаболила на показатели развития коры головного мозга крыс при экспериментальной акселерации. Как следует из материалов, представленных в данном разделе диссертации, изменения количественных показателей наблюдаются во всех исследованных возрастных группах. У 14- и 30-суточных крыс отмечено увеличение толщины коры и слоя I неокортекса, уменьшение численной плотности нейронов слоя II и V, у 60-суточных крыс, кроме того, возрастают размеры цитоплазмы, ядер и ядрышек нейронов слоя II и V неокортекса и гиппокампа. Ведение ретаболила у 30-, 60-суточных крыс приводит к повышению концентрации РНК, активности исследованных ферментов в цитоплазме нейронов, а также липидов в слое I и белом веществе мозга, но снижает интенсивность свободнорадикального окисления в полушарии большого мозга у 14-, 30- и 60-суточных крыс. При этом до начала активного функционирования половых желез, действие ретаболила практически одинаково у животных разного пола. В препубертатном периоде, характеризующемся значительным подъемом концентрации половых гормонов, введение ретаболила – препарата, являющегося производным андрогенов, оказывает больший эффект на мозг самок.

Материалы, представленные в данной главе диссертации, безупречно документированы, стилистически и композиционно составляя единое целое с предыдущим ее разделом.

В остальном работа написана грамотно, с минимальным количеством грамматических и стилистических ошибок. Автореферат правильно передает основное содержание диссертации. Принципиальных замечаний по сути работы нет. Выводы логически вытекают из содержания работы и

основываются на фактах, полученных в ходе выполнения диссертации. Отмеченные упущения не влияют на общую высокую оценку представленной научно-квалификационной работы и могут трактоваться в качестве пожелания диссертанту для его дальнейшей работы.

Результаты диссертации представлены в 8 научных работах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук». Основные результаты представленной работы обсуждались на международных и регионарных конференциях.

### Заключение

Диссертационная работа О.В. Лазинской «Морфологические особенности развития коры головного мозга крыс при экспериментальной акселерации» соответствует основным квалификационным критериям (пункт 9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г. № 842), а ее автор Ольга Владимировна Лазинская заслуживает присуждение искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Доктор медицинских наук,

профессор



Чертков Виктор Михайлович

Заведующий кафедрой анатомии человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 690950, г. Владивосток, проспект Острякова, 2. Тел.: (423)245-34-73 e-mail: [chertokv@mail.ru](mailto:chertokv@mail.ru)

Подпись доктора медицинских наук, профессора Чертока Виктора Михайловича 

Ученый секретарь, доктор медицинских наук, профессор Просекова Е.В.

11 января 2017 года