

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ «ИЭМ»

доктор биологических наук,

профессор РАН

А.В.Дмитриев

« 16 » 09 2021 года



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Институт экспериментальной медицины» (ФГБНУ «ИЭМ»)

о диссертации Манжуло Ольги Сергеевны

«Нейро- и глиотропная активность докозагексаеновой кислоты при моделировании компрессионной травмы спинного мозга крыс»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.22. Клеточная биология

Актуальность работы. Диссертация Манжуло О.С. посвящена изучению патологических процессов, развивающихся в ткани спинного мозга при его травматическом повреждении. Актуальность исследования определяется высокой распространенностью повреждений спинного мозга различной этиологии и необходимостью разработки эффективных методов терапевтического воздействия, которые могли бы обеспечить полноценное структурно-функциональное восстановление нервной ткани. На сегодняшний день основными мишениями воздействия препаратов в ткани спинного мозга являются астро- и микроглиальные клетки, поскольку именно они способны к экспрессии и секреции биологически активных молекул, способствующих или препятствующих восстановлению поврежденных нейронов. Несмотря на высокую социальную значимость проблемы и многочисленные исследования этой темы в России и за рубежом, в настоящее время существует лишь ограниченный ряд препаратов, обладающих терапевтической активностью при использовании в посттравматическом периоде. В последние годы наиболее перспективными соединениями для лечения повреждений

центральной и периферической нервной системы считаются препараты на основе полиненасыщенных жирных кислот. Данные препараты обладают противовоспалительными, антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами. Среди данной группы биологически активных молекул диссертантом была выбрана докозагексаеновая кислота (ДГК). Ранее было показано, что при травматических повреждениях спинного мозга использование ДГК может иметь нейропротективный эффект. В частности, при экспериментальном моделировании повреждения спинного мозга на лабораторных животных введение ДГК уменьшало степень воспаления в ткани спинного мозга, снижало экспрессию провоспалительных цитокинов (TNF- α), проапоптотических маркеров (Fas-L, Bax и Bcl-2), глиального фибриллярного кислого белка, образование нитротирозина. Однако, несмотря на накопленный материал, данные о влиянии ДГК и других полиненасыщенных жирных кислот на морфо-химические аспекты функционирования астро- и микроглии при травматических повреждениях нервной системы носят фрагментарный и противоречивый характер.

Научная новизна исследований и результатов, сформулированных в диссертационной работе. Соискателем впервые было проведено комплексное морфофункциональное исследование компрессионной травмы спинного мозга и дана оценка нейропротекторного действия ДГК как в остром периоде (7 суток), так и в отдаленные после травмы сроки (35 суток). К наиболее интересным результатам работы следует отнести выявление особой группы реактивных астроцитов, экспрессирующих белок виментин, непосредственно в очаге повреждения, а также в прилегающих к нему зонах. Введение ДГК усиливает экспрессию и, возможно, приводит к секреции этого белка во внеклеточное пространство. Соискателем была проведена комплексная оценка популяции микроглиоцитов и макрофагов спинного мозга как в очаге повреждения, так и в прилегающих ростральном и каудальном сегментах

спинного мозга. В ходе исследования были использованы различные маркеры функционального состояния макрофагов (CD163, CD86), что позволило сделать вывод о том, что введение ДГК способствует изменению соотношения M2/M1 макрофагов в пользу противовоспалительного фенотипа (M2) как в остром периоде (7 суток), так и в хроническом (35 суток). Манжуло О.С. установлено, что при повреждении спинного мозга наблюдаются различия в степени демиелинизации в группах «Травма» и «Травма+ДГК», которые в остром периоде (7 суток) носят характер тенденции, а в отдаленные сроки (35 суток) приобретают характер статистически достоверных отличий.

Обоснованность и достоверность полученных значений и выводов. В диссертационной работе был использован ряд современных методических подходов, связанных с выявлением демиелинизации, астроцитоза, микроглиоза и маркирования различных функциональных популяций макрофагов в спинном мозге при моделировании его травматического повреждения. Методы, применяемые в работе, соответствуют задачам исследования. Благодаря анализу большого объема современной научной литературы и проведению экспериментальной работы соискателю удалось в полной мере обосновать научные положения, выносимые на защиту. Сформулированные в диссертации выводы соответствуют выносимым на защиту положениям и отражают ключевые результаты, полученные в ходе исследования. Материалы диссертации достаточно апробированы и были представлены на отечественных и зарубежных конференциях. Содержание работы адекватно отражено в автореферате. Основные научные результаты диссертации были опубликованы в рецензируемых рейтинговых научных журналах, в том числе имеется три статьи в журналах из перечня ВАК, две из которых являются известными зарубежными изданиями, которые входят в международные базы цитирования Scopus и Web of Science Core Collection. Соискателем получен большой объем данных, проведены их подробный анализ и соответствующая статистическая обработка, что позволяет считать

результаты диссертационной работы достоверными, а выводы и положения, выносимые на защиту, обоснованными. Личный вклад автора в диссертационную работу не вызывает сомнений.

Структура и содержание работы. Диссертация построена согласно традиционной схеме, изложена на 137 страницах, содержит 2 таблицы и 22 рисунка. Материалы работы представлены в виде глав «Введение», «Обзор литературы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», «Выводы» и «Список литературы». Список литературы содержит 289 источников, из них 283 на иностранных языках.

В главе «Введение» приведен краткий обзор и изложена суть проблемы, обоснованы актуальность, цель и задачи исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту. Данная часть диссертации соответствует выводам, сделанным в конце работы на основании полученных результатов.

Глава «Обзор литературы» представляет собой детальный анализ современных представлений о патологических процессах, которые развиваются при травматических повреждениях спинного мозга (воспаление, некроз, апоптоз и фиброз). Также приведены последние данные о методических подходах к лечению травмы и процессах восстановления. Литературный обзор основан на достаточно большом количестве источников – 289. Обзор написан хорошим языком и содержит интересную информацию. В целом, обзор литературы свидетельствует о хорошем знании автором современного состояния изучаемого вопроса и является качественной научной базой, используемой в дальнейшем при обсуждении результатов экспериментов. Эта часть работы позволила автору не только рассмотреть всю проблему в целом, но и логически обосновать цель и задачи диссертационной работы.

В главе «Методология и методы диссертационного исследования» квалифицированно и достаточно подробно описаны основные методы, а также способы статистической обработки данных. Присутствует заключение

этической комиссии ННЦМБ им. А.В. Жирмунского ДВО РАН о допустимости экспериментальных манипуляций проводимых автором исследования при работе с животными.

Глава «Результаты и Обсуждение» представляют собой значительную часть диссертационной работы. В них подробно описаны и обсуждены полученные результаты. Все полученные результаты подробно проиллюстрированы рисунками и данными статистического анализа.

В завершении работы сделано заключение, которое обобщает основные результаты, полученные автором. По результатам работы было сделано 7 выводов, логически вытекающих из полученных результатов и полностью соответствующих поставленным цели и задачам. Автореферат содержит необходимое описание экспериментов и обсуждение полученных результатов. Он полностью отражает основное содержание работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Результаты диссертационной работы автора целесообразно использовать при чтении лекций и проведении практических занятий в профильных ВУЗах (биологических факультетах университетов и медицинских институтах), учреждениях последипломного образования и в научных лабораториях, занимающихся вопросами восстановления спинного мозга после травматического повреждения. Полученные результаты также могут быть использованы при разработке новых методов терапии спинальной травмы.

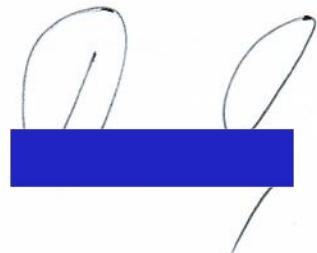
Замечаний по тексту диссертации и автореферата не имеется.

Заключение. Диссертационная работа О.С. Манжуло «Нейро- и глиотропная активность докозагексаеновой кислоты при моделировании компрессионной травмы спинного мозга крыс», полностью соответствует основным квалификационным критериям (пункты 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением

правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор Манжуло Ольга Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология.

Отзыв подготовлен заведующим лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» (ФГБНУ «ИЭМ»), доктором медицинских наук, профессором РАН Коржевским Дмитрием Эдуардовичем, заслушан, обсужден и одобрен на семинаре Отдела общей и частной морфологии 16.09.2021 г., протокол №5.

Заведующий лабораторией функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы, доктор медицинских наук по специальности 03.03.04-«клеточная биология, цитология, гистология» профессор РАН



/Коржевский Д.Э./

Адрес и контактная информация:

197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д.12 ФГБНУ «ИЭМ»

Телефон: +7(812)234-2438

Эл.почта: iem@iemsbp.ru, iemmorphol@yandex.ru

Официальный сайт: <https://iemsbp.ru>

Подпись профессора РАН
Коржевского Д.Э. Гаверяло.

Член экспертской комиссии

16.09.2021

