

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. директора ФГБНУ «ИЭМ»
доктор медицинских наук,
профессор

С.Б. Шевченко

« 20 » августа 2024 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «ИЭМ») о научно-практической значимости диссертационной работы Жариковой Евы Игоревны на тему: "Регенераторно-ассоциированные факторы при персистентном и репаративном нейрогенезе в конечном мозге лососевых рыб", представленной к защите в диссертационный совет 24.1.191.01 (Д005.008.01) при федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского» Дальневосточного отделения Российской академии наук, на соискание учёной степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.22. Клеточная биология.

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационное исследование Жариковой Евы Игоревны посвящено изучению гоместатического и регенеративного нейрогенеза в конечном мозге молоди Тихоокеанских лососей.

Актуальность работы обусловлена тем, что костиные рыбы служат исключительными моделями для изучения динамики клеточного цикла и функций нейральных стволовых и прогениторных клеток (НСПК) взрослых животных. Модели черепно-мозговой травмы на рыбах обладают преимуществами быстроты, экономичности и воспроизводимости для скрининга эффективных стратегий клеточной терапии и углублённого

изучения НСПК. Благодаря этим особенностям моделирование на рыбах широко используется для понимания процессов восстановления головного и спинного мозга (пластичности мозга). В работе была использована разнообразная панель иммуномаркеров, которые позволили оценить пролиферативные особенности НСПК при конститутивном и посттравматическом нейрогенезе, продукцию нейробластов, структурные белки НСПК и некоторые регуляторные белки. Такой подход позволил получить новые сведения об организации нейрогенных зон конечного мозга, о функциональном состоянии предшественников нейронов и НСПК в условиях нормального гомеостаза и при острой травме. Данное исследование соответствует активно развивающемуся направлению по изучению НСПК и нейрогенных зон мозга позвоночных животных при развитии и репарации.

С этих позиций, комплексное исследование процессов регуляции активности нейрональных предшественников на примере молоди Тихоокеанских лососей, проведенное Жариковой Е.И., является актуальным, результаты его обладают научной новизной и имеют практическую медицинскую значимость, способствуя пониманию заместительного и посттравматического нейрогенеза.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации Жариковой Е.И., определяется достаточным и представительным объемом выборки исследуемого материала, полученного от экспериментальных животных. В соответствии с поставленными задачами в работе используются современные методы морфологического анализа и статистической обработки данных. Сформулированные в диссертации выводы логически вытекают из результатов анализа экспериментальных гистологических, биохимических и иммуногистохимических исследований. Полученные результаты подкреплены убедительными фактическими данными, представлены в рисунках, микрофотографиях, схемах. Большая

часть иллюстративного материала демонстративна и убедительна.

Полученные результаты успешно прошли всестороннюю апробацию на региональных и всероссийских конференциях.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертационной работе Жариковой Е.И. впервые проведена комплексная идентификация пролиферативных зон эвертированного теленцефалона молоди лососевых рыб. В ходе проведенного исследования идентифицирована нейроноспецифическая популяция HuCD-иммунопозитивных нейронов, а также установлена высокая продукция даблкортин-позитивных нейробластов, образованных в постэмбриональный период развития. Методами иммунопероксидазного маркирования выявлена популяция клеток, экспрессирующих виментин, GFAP и глутаминсинтетазу (ГС). Высказано предположение о том, что эти типы клеток являются нейрональными клетками-предшественниками взрослого типа, поскольку они расположены в паллиальных и субпаллиальных областях теленцефалона, обладающих пролиферативным потенциалом. Полученные данные расширяют представления о постнатальном нейрогенезе при эвертированном типе развития теленцефалона у позвоночных, с сохранением признаков эмбриональной структуры.

В ходе диссертационного исследования были получены новые сведения об особенностях посттравматического нейрогенеза у лососевых рыб, сохраняющих признаки фетализации мозга в ходе онтогенеза. Впервые установлены новые данные, связанные с особенностями биологии H₂S-продуцирующих систем мозга лососевых рыб. В частности, установлено увеличение популяции таких клеток как клетки после травмы, коррелирующее с нарастанием числа ГС-синтезирующих клеток, что, по мнению автора, приводит к снижению эксайтотоксических эффектов глутамата и снижению вторичного воспаления. Показано, что в условиях конститутивного нейрогенеза, получены новые данные о том, что H₂S может выступать в качестве фактора, способствующего дифференцировке нейронов и

созреванию нейронных сетей в теленцефалоне лососей, являясь регулятором нейрональной пластичности мозга в постэмбриональный период онтогенеза. В посттравматический период Е.И. Жариковой выявлено значительное увеличение числа H₂S-продуцирующих клеток в зонах пролиферации, что должно приводить к увеличению синтеза этого неканонического нейромедиатора и способствовать поддержанию цереброваскулярного гомеостаза, подразумевающего антиапоптотическое, противовоспалительное и антиоксидантное влияния, снижающие вторичное, вызванное окислительным стрессом, повреждение нейронов.

Данные исследований о распределении Pax2-эспрессирующих клеток в теленцефалоне молоди кеты в ходе посттравматического периода позволили Е.И. Жариковой обоснованно предположить их участие в репаративных процессах.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Приведенные в диссертационной работе Жариковой Е.И. систематизированные данные о пролиферирующих нейрональных и ненейрональных популяциях в паллиуме и субпаллиуме мозга лососей способствуют пониманию молекулярных и клеточных механизмов постнатального конститтивного и индуцированного посттравматического нейрогенеза, а также, могут быть использованы для совершенствования клеточных технологий, направленных на лечение травм головного и спинного мозга.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Представленная в диссертационной работе Жариковой Е.И. морфофункциональная характеристика предшественников нейронов и глиальных популяций клеток мозга лососевых рыб в условиях нормального функционального статуса и при репарации открывает перспективы разработки новых стратегий терапии нейротравмы и обосновывает использование оригинальной модели для тестирования новых

фармакологических препаратов прорегенераторного действия с целью расширения арсенала активных нейротропных соединений.

Изложенные в работе сведения представляют оригинальный вклад автора в развитие теории регуляции нейрон-глиальных взаимодействий и могут быть использованы в качестве референтной базы для дальнейших научных исследований в нейробиологии и клеточной биологии, относящихся к области экспериментальной неврологии и регенеративной медицины.

Личный вклад автора

Сведения о личном вкладе автора корректно отражены представленных материалах. Правильность указания соавторов публикаций сомнений не вызывает.

Полнота изложения полученных результатов в опубликованных научных работах

По теме диссертации подготовлено 15 работ, из них 4 статьи, опубликованные в изданиях, входящих в Scopus/Web of Science, а также 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». Среди них - две статьи, опубликованные в журнале первого квартриля («International Journal of Molecular Science») и 1 статья в профильном международном журнале второго квартриля («Brain Science»), а также, 2 главы в коллективных монографиях. Все публикации в совокупности в достаточной мере отражают основные положения диссертационного исследования.

Содержание диссертации, ее завершенность и оформление

Диссертация Жариковой Е.И. имеет классическую структуру, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследований и их обсуждения, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации включает 210 страниц

машинописного текста, 16 таблиц и 30 рисунков. Список литературы состоит из 228 источников.

Во введении обоснована актуальность темы и степень ее разработанности, определены цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, приведены основные положения, выносимые на защиту, сведения о степени достоверности и апробации работы, указан личный вклад автора в проведенное исследование, структура и объем работы.

В первой главе «Обзор литературы» автором дана подробная характеристика нейрогенеза в постэмбриональном периоде и сделан акцент на особенности нейрогенеза у немлекопитающих позвоночных, описаны цитохимические свойства нейральных стволовых клеток и нейрогенные ниши в мозге разных позвоночных животных, обозначены особенности белкового состава промежуточных филаментов в глиальных клетках мозга у рыб, обозначены гистологические и молекулярные процессы в развитии нервной системы и нейродегенерации. Обзор написан хорошим научным языком, свидетельствует о глубоком понимании автором современного состояния изучаемого вопроса и является базой, используемой в дальнейшем при обсуждении результатов экспериментов.

В главе «Материалы и методы исследования» соискателем дана характеристика использованного материала, изложена методика механического повреждения конечного мозга. Животные во время эксперимента находились под глубоким наркозом, что указывает на соответствие работы этическим нормам.

Дано подробное описание обработки материала и постановки имmunогистохимических реакций, приведены все необходимые сведения об используемых антителах.

В главах, посвященных результатам исследования, автором описаны пролиферативные контуры эвертированного теленцефалона молоди симы и кеты, идентифицирована нейроноспецифическая популяция HuCD-иммунопозитивных нейронов, а также выявлена значительная по объему популяция даблкортина-

позитивных нейробластов, образованных в постэмбриональный период развития лососевых рыб. Методами иммунопероксидазного маркирования выявлена популяция клеток, экспрессирующих виментин, GFAP и глутаминсигнэтазу.

Таким образом, диссертант успешно справился со всеми поставленными задачами, а представленная работа является завершенным научно-исследовательским трудом, выполненным на высоком методическом уровне.

Выводы, сделанные Евой Игоревной, полностью отражают результаты исследования, являются результатом всестороннего их обсуждения и соответствуют поставленным задачам.

Содержание автореферата соответствует материалам, представленным в диссертации, а основные результаты позволяют сделать обоснованные выводы, отражающие суть проведенного исследования.

Вопросы и замечания по работе

Существенных замечаний и вопросов анализируемая работа не вызывает. Наличие небольшого числа опечаток не влияет на восприятие корректно составленного текста диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Жариковой Евы Игоревны "Регенераторно-ассоциированные факторы при персистентном и репаративном нейрогенезе в конечном мозге лососевых рыб", представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.22. Клеточная биология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной и практической задачи – исследования популяций клеток, участвующих в конститтивном и посттравматическом нейрогенезе конечного мозга молоди лососевых рыб в ходе постнатального нейрогенеза. По своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 11.09.2021, № 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Жарикова Ева

Игоревна, заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.22. Клеточная биология.

Отзыв на диссертационную работу Жариковой Е.И. подготовлен заведующим Отдела общей и частной морфологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения (ФГБНУ «ИЭМ»), доктором медицинских наук, профессором РАН Коржевским Дмитрием Эдуардовичем, заслушан, обсужден и одобрен на научном заседании Отдела общей и частной морфологии (протокол № 6 от 20 августа 2024 г.).

Заведующий Отделом общей и частной морфологии, доктор медицинских наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология
профессор РАН

Д.Э. Коржевский/

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «ИЭМ»); адрес организации и контактная информация: 197022, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, 12, +7 (812) 234-68-68, +7(812) 234-2438; e-mail: iem@iemspb.ru; официальный сайт: <https://iemspb.ru>.

Подпись Д.Э. Коржевского заверяю:
И.о. директора ФГБНУ «ИЭМ»
доктор медицинских наук, профессор

/С.Б. Шевченко/

«20» августа 2024 г.

