

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

(ФГБНУ НИИМЧ)

117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3

Тел/факс 8 (499) 120-80-65 – директор; 8 (499) 120-43-03 – зам. директора по научной работе
8 (499) 120-95-86 – зам. директора по общим вопросам; 8 (499) 120-94-79 – зам. директора по экономическим и
правовым вопросам; 8 (499) 120-44-08 – бухгалтерия;

e-mail: morfolhum@mail.ru; www.morfolhum.ru

Р/сч.40501810845252000079 БИК 044525000 в УФК по г. Москве; ГУ Банка России по ЦФО
Л/сч. 20736Ц36910; 21736Ц36910 ИНН 7727038641/772701001

Исх. №

01/314

« 16 » ноября 2018г.

УТВЕРЖДАЮ

Зам. директора по научной работе

ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт морфологии человека»

профессор М.Н. М.Н. Болтовская

« 16 » ноября 2018 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

о научно-практической ценности диссертации

Повышевой Татьяны Вячеславовны «Реакция спинного мозга мышцы в условиях космического полёта и опорной нагрузки задних конечностей», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Актуальность темы выполненной работы

В настоящее время большинство исследований и обобщающих публикаций, посвящённые патогенезу гипогравитационного двигательного синдрома, построены на анализе морфофункциональных характеристик скелетных мышц. Однако скелетная мускулатура экспериментальных животных, как в условиях невесомости, так и в наземных экспериментах, находится под нейротрофическим контролем, который включает в себя группу факторов роста

из семейства EGF, NRG и нейротрофинов BDNF, NT4. Более того, хорошо известен ретроградный и антероградный транспорт ряда регуляторных молекул, что предопределяет активное нервно-мышечное взаимодействие при любых видах адаптаций. Это свидетельствует о том, что изолированное изучение изменений скелетной мускулатуры при развитии гипогравитационного двигательного синдрома недостаточно. В связи с этим необходим более полный анализ нервно-мышечных взаимодействий, которому и посвящено актуальное диссертационное исследование Т.В. Повышевой.

Известно, что метаболически нагруженные двигательные нейроны спинного мозга изменяются в зависимости от активности окружающей их глии. Её трофические функции детерминируют способность к адаптации как самих нейронов, так и находящейся под их контролем мускулатуры. По этой причине исследования нервно-мышечных взаимодействий следует дополнять анализом характера взаимодействий между нейронами и глией. Выяснению этого вопроса посвящена часть исследования соискателя, что делает её работу ещё более актуальной и значимой. Развитие гипогравитационного двигательного синдрома может включать не только изменения сократительного аппарата мышцы, но и нарушение механизма экзоцитоза медиатора и структур, контролирующих его регуляцию. В условиях моделирования гипогравитации на Земле в виде опорной разгрузки задних конечностей можно ожидать первичной реакции связанной с изменением метаболизма нейронов. Действительно, в схожих ситуациях увеличивается содержание возбуждающих и тормозных нейромедиаторов в спинном мозге, которое сопровождается снижением активности холинацетилтрансферазы. Поскольку метаболизм нейронов непосредственно зависит от глиального окружения, изучение реакции микроглиальных клеток при гипогравитационном двигательном синдроме является одним из важных компонентов для уточнения регуляции гомеостаза в мозге. По этой причине оценка роли макро- и микроглиальных клеток спинного мозга в патогенезе гипогравитационного двигательного синдрома в условиях наземных экспериментов и космического полёта представляется актуальной.

Связь темы диссертации с планами отраслей медицинской науки

Тема диссертации Повышевой Т.В. выполнена в рамках плановых исследований ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Пребывание в невесомости вызывает комплексное воздействие на организм, которое наиболее быстро проявляется в реакции опорно-двигательной системы. За время изучения влияния невесомости в скелетных мышцах животных и человека обнаружены изменения нарушения координации движений, фенотипа клеток, снижение тонуса и работоспособности и даже локальная атрофия, что свидетельствует о нарушении нейро-мышечного контроля. В рассмотрении комплекса нервно-мышечных взаимодействий основное внимание уделено нейронам и глиии спинного мозга. По этой причине несомненной новизной исследования является оценка реакции астроцитов, а также миелинообразующих и микроглиальных клеток в зонах серого и белого вещества в области поясничного утолщения спинного мозга мыши в условиях 30-суточного космического полёта. Автором впервые установлено, что пребывание мышей в условиях космического полёта и в наземных экспериментах приводит к изменениям в популяциях GFAP-, S100B- и GFAP/S100B-положительных астроцитов в поясничном и шейном утолщениях спинного мозга. Принципиально новыми являются данные о том, что в условиях космического полёта и в модельных экспериментах в поясничном утолщении спинного мозга количество миелинообразующих клеток уменьшается, а микроглиальных клеток в поясничном и шейном утолщениях возрастает. При этом происходит снижение количества белка миелина олигодендроцитов O5P, транскрипционного фактора олигодендроцитов 2 Olig2, белка миелина PO и белка Krox24, что автор связывает с замедлением скорости проведения потенциала действия.

В работе впервые установлено, что увеличение экспрессии маркеров миелинообразующих клеток на 7-е сутки реадaptации на Земле после

космического полёта свидетельствует о восстановлении отклоняющихся показателей и указывает на потенциальную возможность достаточно быстрого восстановления миелинизированных волокон при гипогравитационном двигательном синдроме.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование основано на изучении данных наземных экспериментальных и орбитальных исследований гипогравитации. Работа выполнена на 28 мышах. Часть материала носит уникальный характер, поскольку получена в результате экспериментов на борту биоспутника БИОН-М1 и в контрольных экспериментах. Достоинством работы являются проведенная с помощью многофакторного анализа оценка результатов экспериментов по опорной разгрузке задних конечностей, гистологических и иммуногистохимических исследований нейронов и глии спинного мозга мышей. Эти результаты позволили автору обосновать возможность быстрого восстановления миелинизированных волокон при гипогравитационном двигательном синдроме. Ценным и информативным было определение фенотипа глиальных клеток спинного мозга при космическом полёте и в наземных экспериментах, что позволило установить фундаментальные механизмы влияния системных реакций на гипогравитацию. Идентификация клеток, исследованных в работе, была проведена с использованием адекватных методов иммуногистохимического маркирования. Астроциты выявляли с помощью иммуногистохимических реакций с антителами против глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), нейроны - бета-тубулина 3 (β TubIII), миелинообразующие клетки - белка миелина олигодендроцитов (OSP), транскрипционного фактора олигодендроцитов 2 (Olig2), белка миелина P0, белков Krox24, Krox20 и Cx47. Клетки микроглии выявляли при помощи антител против Iba1 и НохВ8. Выбор именно этих маркёров соответствует поставленным задачам исследования и определяет достоверность выводов и научных положений. Оценка иммуногистохимических реакций на поперечных срезах спинного мозга проводилась в 8-ми зонах, включающих корешки, восходящие и

нисходящие волокна белого вещества. Иммуногистохимические особенности глиии и нейронов оценивали с помощью программы ImageJ 1.46, а при подсчётах ориентировались на локализацию ядра клеток. Следовательно, достоверность результатов определялась корректным формированием изучаемых выборок и высокой информативностью использованных современных методов исследования.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Проблема гипогравитационного двигательного синдрома возникла на заре пилотируемого изучения космоса и полностью не решена до настоящего времени. С самых первых исследований были начаты работы по анализу локомоции животных и человека в невесомости. Эти работы довольно быстро приняли прикладной характер, поскольку изменения в физиологии стали приводить к структурным нарушениям скелетной мускулатуры. Однако изучение спинного мозга в таких работах было затруднено или невозможно. Этот пробел в исследованиях компенсирует диссертационная работа Повышевой Т.В., которая исследовала адаптивные перестройки астроцитов, а также миелинообразующих и микроглиальных клеток в сером и белом веществе поясничного и шейного отделов спинного мозга мыши в условиях космического полёта и наземных экспериментах. Полученные автором результаты расширяют и углубляют представления о механизмах развития гипогравитационного двигательного синдрома. Особое значение для фундаментальной науки имеют полученные автором данные о том, что в условиях космического полёта и опорной разгрузки задних конечностей при развитии гипогравитационного двигательного синдрома изменяются фенотипы клеток макро- и микроглии в шейном и поясничном отделах спинного мозга. Для практики важную роль играют полученные результаты о возможности нормализации нарушений фенотипического состава глиальных клеток спинного мозга при реадaptации на Земле после космического полёта. Представленные в работе экспериментальные данные о различиях морфо-функциональных реакций клеток спинного мозга имеют большое значение как для послеполётной реабилитации, так и обосновывают рассмотрение глиии в качестве мишени при разработке новых средств

профилактики моторных расстройств при гипогравитационном двигательном синдроме в условиях длительных космических полётов.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Полученные автором результаты исследования, свидетельствующие о том, что в условиях космического полёта и опорной разгрузки задних конечностей при развитии гипогравитационного двигательного синдрома изменяются фенотипы клеток макро- и микроглии в шейном и поясничном отделах спинного мозга следует учитывать при разработке программ послеполетной реадаптации, обосновании применения компенсирующих фармакологических средств.

Полученные данные об особенностях профилактики моторных расстройств при гипогравитационном двигательном синдроме в условиях длительных космических полётов следует включить в курс лекций по физиологии и гистологии медицинских Вузов.

Структура диссертации традиционная. Работа написана хорошим литературным языком, иллюстрирована микрофотографиями отличного качества, графиками.

Сформулированные автором выводы достоверны, логически следуют из полученных результатов исследования и соответствуют полученным результатам и задачам исследования. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

Результаты исследования в полной мере опубликованы в 13 научных работах, из них 4 статьи в журналах из Перечня РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук.

Личное участие

Исследование выполнено Пovyшевой Т.В. самостоятельно с использованием современных экспериментальных подходов, включая изучение послеполётных материалов от животных, перенесших полет на беспилотном биоспутнике БИОН-М1. Соискатель проводил гистологическую, иммуногистохимическую обработку

материала, анализировал и интерпретировал полученные данные, формулировал научные положения и выводы, готовил к публикации статьи по результатам исследования, выступал на научных конференциях.

Замечания.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет. Однако в заключении диссертации (стр.87) заметную часть раздела занимает цитирование уже известных фактов и приводятся литературные ссылки, что не имеет отношения к научным результатам, полученным соискателем самостоятельно.

В результатах собственных исследований присутствует множество ссылок на литературные источники, что затрудняет разделение собственных результатов автора от данных, опубликованных другими исследователями (стр. 51,57,58,59).

Так как автор не проводил молекулярно-генетическую оценку «экспрессии» генов, он необоснованно использует этот термин (стр. 71,68,71).

Перечисленные замечания носят редакторский характер и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Повышевой Т.В. «Реакция спинного мозга мышцы в условиях космического полёта и опорной нагрузки задних конечностей», выполненная под руководством д.м.н. профессора Челышева Ю.А., является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача выявления реакции глии спинного мозга мышцы в условиях космического полёта и имитирования гипогравитации на Земле.

Результаты диссертационного исследования имеют большое научно-практическое значение для гистологии, цитологии и физиологии нервной системы, авиационной и космической медицины.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов работа Повышевой Т.В. соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г.№842 в редакции от 28.08.2017 №1024), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, а автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании межлабораторной конференции лабораторий развития нервной системы, нейроморфологии и роста и развития ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (протокол № 3 от 15 ноября 2018 года).

Заведующий лабораторией
развития нервной системы
ФГБНУ НИИМЧ

доктор биологических наук
по специальности 03.03.04 – клеточная биология,
цитология, гистология,
профессор



Савельев С.В.

117418 г. Москва, ул. Цюрупы д.3

Тел.8(499)120-80-65

www.morfolhum.ru ; e-mail: morfolhum@mail.ru

Подпись д.м.н. профессора Савельева С.В.

Ученый секретарь ФГБНУ НИИМЧ д.м.н.



Заверяю



Михайлова Л.П.