

«УТВЕРЖДАЮ»

И.О. Директора
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Институт физиологически
активных веществ Российской академии
наук (ИФАВ РАН)

доктор химических наук, профессор
С.А. Лермонтов
« 5 » 05 2022 г.



ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН) на диссертацию Ивановой Анны Евгеньевны на тему «Особенности влияния провоспалительных факторов на функциональное состояние астроцитов», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – Физиология.

Актуальность темы исследования

Патологические процессы в мозге затрагивают и влияют на различные аспекты функционирования не только нейронов, но и глиальных клеток, среди которых особый интерес представляют астроциты. Воспаление, развивающееся на фоне ишемии, травмы головного мозга и нейродегенеративных заболеваний, может сопровождаться реактивной активацией астроглии, развитием астроглиоза. Хронически активированные астроциты оказывают неблагоприятное воздействие на возможности восстановления повреждённой нервной ткани, в связи с чем модулирование реактивной активации астроцитов может служить перспективной стратегией терапии патологий ЦНС, для которых характерно развитие астроглиоза. Однако на сегодняшний день сравнительно мало известно о том, какие факторы вызывают активацию астроцитов, а также не до конца ясны аспекты активации астроцитов при повреждении. Решению данной актуальной проблемы, важной как с теоретической, так и с практической точки зрения, посвящено диссертационное исследование А.Е. Ивановой. В диссертационной работе автор произвёл анализ морфофункционального состояния астроглии при воздействии широкого спектра провоспалительных факторов, ассоциированных с ишемическим повреждением головного мозга.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования

«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В рамках диссертационного исследования автором был получен ряд новых данных об особенностях провоспалительной активации астроглии. Впервые показано, что тромбин и АТФ обладают выраженным провоспалительным действием в отношении астроцитов коры головного мозга крысы. Тромбин в высокой физиологической концентрации стимулирует синтез оксида азота, вызывает повышение уровня секреции провоспалительного цитокина интерлейкина-6 и активирует транскрипционный фактор NF-κB в астроцитах. Кроме того, обнаружено, что АТФ стимулирует продукцию оксида азота нативными астроцитами и доказано участие индуцибельной NO-синтазы в данном процессе. Наконец, подробно исследована роль разных типов пуриnergических рецепторов в АТФ-зависимой провоспалительной секреции. Впервые показано, что рецепторы P2X7, опосредующие АТФ-зависимую гибель астроцитов, не вовлечены в синтез и секрецию оксида азота, интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли α астроцитами крысы. Более того, обнаружено, что применение селективных антагонистов P2X7 может усиливать провоспалительную активацию астроцитов. Доказано, что АТФ-зависимый синтез и секреция данных провоспалительных регуляторных молекул опосредуется другими типами рецепторов P2.

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

Данные, полученные в каждой части исследования, соответствуют поставленным задачам, применённые методологические подходы и протоколы адекватны поставленным задачам. Научные положения, выносимые на защиту, и сформулированные автором выводы обоснованы и полностью отражают результаты, полученные в рамках диссертационного исследования. Применённые автором методы статистической обработки использованы корректно, достоверность полученных данных не вызывает сомнений.

Значимость для науки и практики полученных результатов

В рамках диссертационного исследования получены новые данные, обладающие теоретической и практической значимостью. С фундаментальной точки зрения результаты исследования расширяют понимание в целом функций астроцитов как важной составляющей нервной ткани. Практическая значимость работы заключается в возможности использования полученных результатов в дальнейшем для подбора оптимальных путей терапии при ишемических состояниях мозга и нейродегенеративных заболеваниях, сопровождающихся провоспалительной активацией астроглии. Данные о

вовлечении конкретных типов рецепторов пуринаергической системы сигнализации в реализацию гибели и провоспалительной секреции астроцитов могут быть использованы для разработки стратегий направленного модулирования состояния астроглии, где эти рецепторы служили бы точками приложения терапии.

Личный вклад автора

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. Теоретические и практические аспекты диссертационной работы выполнены лично автором. Основные результаты диссертационной работы нашли отражение в 14 публикациях, среди которых 5 научных статей в изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science и/или Scopus. Содержание печатных работ соответствует результатам, изложенным в диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертации могут быть рекомендованы к использованию в научно-исследовательских лабораториях в России и за рубежом, чьи исследования направлены на решение проблем фундаментальной и прикладной нейробиологии и физиологии. Кроме того, полученные автором данные могут быть использованы в учебном процессе, при подготовке студентов биологических и медицинских специальностей.

Структура и содержание работы

Структура диссертационной работы стандартная. Диссертация включает в себя такие разделы, как введение, обзор научной литературы, описание материалов и методов исследования, результаты работы, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список цитируемой литературы. Диссертация изложена на 171 странице и иллюстрирована 34 рисунками.

Во введении кратко и ясно обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования, отражены научная новизна результатов, теоретическая и практическая значимость работы, научные положения, выносимые на защиту. Приведены сведения о методологии и методах исследования, личном вкладе автора, достоверности и апробации результатов выполненной работы.

Обзор литературы, сделанный автором, написан чётко в соответствии с поставленной целью, задачами и объектом исследования. В обзоре подробно описаны современные научные представления о строении и функциях астроцитов, объекта исследования, в норме и при патологии. Особый акцент сделан на таком свойстве астроцитов, как реактивность. Описан широкий репертуар цитокинов и хемокинов, ростовых факторов, секретируемых астроцитами. В других главах обзора приведено описание строения и функций провоспалительных факторов, которыми автор воздействовал на астроциты. Представлены детальные сведения об особенностях структуры рецепторов и

функционировании соответствующих систем сигнализации. Особенно подробно рассмотрена пуринергическая система сигнализации и роль отдельных рецепторов P2X/Y в астроцитах в условиях патологического воздействия.

Раздел «Материалы и методы» написан тщательно, позволяя повторить любую процедуру диссертационной работы независимым исследователем.

Третий раздел диссертации посвящён описанию полученных результатов. Результаты описаны подробно, хорошо проиллюстрированы и отражают решение всех задач, поставленных автором исследования. Обсуждение результатов вынесено в отдельную от описания результатов главу. Автор проводит глубокий анализ полученных данных, сопоставляя их с наиболее близкими по тематике исследования сведениями, опубликованными другими научными группами. В заключении соискатель подытоживает полученные данные, выстраивая общую схему процессов, происходящих с астроглией при ишемии. Выводы сформулированы в полном соответствии с целью и задачами исследования и отражают полученные результаты.

Автореферат резюмирует диссертационную работу, полностью отражая все разделы и результаты диссертации.

Замечания к диссертации, достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Хотелось бы отметить, что работа написана логично, полно отражает выполнение намеченных задач, но в то же время описание достаточно краткое и легко читается. Текст практически не содержит опечаток. Схематично все полученные результаты суммированы и отображены на рисунке 34. Возможно, было бы интересно сформулировать гипотезу о временной последовательности всех обнаруженных активностей. Также, было бы интересно ответить в работе на вопрос о необходимости протеолитической активности тромбина для активации астроцитов. При оценке выживаемости клеток автор использовал два метода – выброс ЛДГ и оценку дегидрогеназной активности (МТТ тест), но не хватает объяснения, почему на разных временных точках использовались разные методы.

Данные замечания не носят принципиального характера и не умаляют значимости диссертационного исследования.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа А.Е. Ивановой «Особенности влияния провоспалительных факторов на функциональное состояние астроцитов» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора биологических наук, доцента Горбачевой Любови Руфэлевны, в которой решена актуальная задача – охарактеризованы особенности морфофункционального состояния

астроглиальных клеток головного мозга в условиях патологического воздействия и воспаления, что имеет существенное значение для специальности 03.03.01 – Физиология. Диссертация А.Е. Ивановой полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., № 426 от 21.03.2021 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – Физиология.

Отзыв на диссертацию обсуждён и одобрен на заседании отдела медицинской и биологической химии федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук 30 апреля 2022 года, протокол №1.

Главный научный сотрудник
лаборатории биомолекулярного
скрининга ИФАВ РАН
доктор химических наук
03.01.04 – Биохимия (хим. науки)



Шевцова Елена Феофановна

« 5 » 05 2022 г.

Подпись д.х.н. Е.Ф. Шевцовой заверяю

Учёный секретарь ИФАВ РАН
Кандидат химических наук



Великохазько Татьяна Николаевна



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук
142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, 1.
Тел.: (496) 524-95-08, e-mail: ipas@ipac.ac.ru.