

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Рыжовой Марины Владимировны на диссертацию Бадлаевой Алины Станиславовны на тему «Взаимосвязь митохондриальной и аутофагоцитарной дисфункции в нейронах головного мозга при старении» на соискание ученой степени кандидата наук по специальностям 1.5.22. Клеточная биология, 3.3.2. Патологическая анатомия

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Бадлаевой А.С. посвящена изучению взаимосвязи митохондриальной и аутофагоцитарной дисфункции в нейронах головного мозга при старении. Одну из ключевых ролей в регулировании адекватного функционирования клетки с течением времени играют митохондрии и система аутофагоцитоза, а окислительный стресс и прогрессирующее снижение элиминации измененных органелл и макромолекул представляет собой общую черту процесса старения. В настоящее время появляется все большее число доказательств физиологически значимой взаимосвязи митохондриальной и аутофагоцитарной активности для поддержания стабильной популяции нейронов. Эта связь осуществляется несколькими путями, изучение которых может внести существенный вклад в представление о механизмах старения наиболее энергозависимой постмитотической клеточной популяции нейронов головного мозга, а также о патогенезе возраст-зависимых нейродегенеративных заболеваний. Однако имеющиеся в литературе публикации, отражающие как отдельно взятую митохондриальную, так и аутофагоцитарную дисфункцию в нейронах стареющего головного мозга, представляют собой противоречивые сведения. Кроме того имеются лишь единичные исследования, посвященные взаимосвязи митохондрий и различных компонентов системы аутофагоцитоза. Все вышеперечисленное обуславливает актуальность проблемы и является причиной проведения данного исследования.

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

Диссертация Бадлаевой А.С. является законченным научным трудом. Достоверность и обоснованность научных положений, выводов, отраженных в научной работе, определяются комплексом различных методов исследования, включающих в себя гистологический и несколько гистохимических методов, морфометрию, электронную микроскопию. В ходе исследования было проведено иммуногистохимическое окрашивание микропрепаратов с использованием моноклональных и поликлональных антител (LC3B, HSP70, LAMP2A, ATP5A1, DJ-1). Используемые методы параметрической и непараметрической статистики позволяют утверждать о полной достоверности представленных в диссертационной работе результатов. В работе содержится большое количество отличного качества микрофотографий, графиков и таблиц.

Актуальность выбранной темы убедительно показана во введении диссертации. Литературный обзор содержит научные статьи, в которых освещаются проблемы клеточного и молекулярного механизмов старения серого и белого вещества головного мозга, значение морфофункционального состояния макроаутофагии, шаперон-индуцированной аутофагии и митохондрий при старении и их роли при нейродегенерации. Автором выполнен большой объем работы, диссертант владеет материалом, самостоятельно проанализировал полученные данные и смог развернуто ответить на поставленные задачи.

Выводы четко сформулированы, отражают решение поставленной цели и задач, содержат новые научные результаты, положения, выдвигаемые для публичной защиты, логично вытекают из результатов собственных исследований, полностью отражают содержание диссертации. Однако количество выводов превышает количество поставленных задач.

Научная новизна

Научная новизна диссертации сомнений не вызывает. На аутопсийном материале автором продемонстрированы качественные и количественные характеристики нейронов, глии и сосудов микроциркуляторного русла при возрастной инволюции не только гиппокампа, участвующего в консолидации памяти, но и различных структур, отвечающих за сложные движения. В работе по аналогичным параметрам был проанализирован материал мышей двух возрастных групп: 2 и 18 месяцев. Выявлено, что отличительной особенностью старения головного мозга нервной ткани лабораторных животных является повышенный глиальный индекс не за счет убыли нейронов, а за счет выраженной пролиферации глии.

В работе с помощью современных методов исследования установлено, что нейроны при старении характеризуются повышенными показателями оптической плотности маркеров двух типов аутофагии, а также маркера АТФ-синтазы. В свою очередь в нейронах стареющего головного мозга были обнаружены более низкие показатели маркера системы контроля качества митохондрий. Корреляционная связь маркеров макроаутофагии LC3B, шаперон-индуцированной аутофагии HSP70 и LAMP2A и маркером АТФ-синтазы ATP5A1 была прямой, а между маркерами шаперон-индуцированной аутофагии и маркером системы контроля качества митохондрий DJ-1 - обратной, что позволяет предположить снижение активности системы контроля качества митохондрий и развитие оксидативного стресса при усиленной компенсаторной работе компонентов системы аутофагии.

Достоверность полученных результатов

Автором использованы современные морфологические методы, а именно гистологический, гистохимический, иммуногистохимический, электронно-микроскопический, позволяющие наиболее эффективно решить

поставленные задачи. Квалифицированная статистическая обработка результатов объективизирует полученные результаты. Результаты диссертационной работы продемонстрированы достаточным количеством иллюстративного материала и представлены в таблицах, графиках, что облегчает восприятие полученных результатов.

Практическая и теоретическая значимость работы

Полученные результаты диссертационной работы помогают углубить и расширить знания о том, каким образом нервные клетки накапливают повреждения в процессе старения и каким образом возрастные изменения на клеточном уровне приводят к возраст-зависимым дисфункциям и заболеваниям. Практическая значимость исследования состоит в определении биомаркеров и предикторов клеточного старения, разработке методов таргетной терапии возраст-зависимых нозологий и геропротекторов.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 научных работ, из которых 2 статьи опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, 1 публикация в зарубежном издании, входящем в Web of Science.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация состоит из введения, глав: обзора литературы, материалов и методов исследования, главы полученных результатов с их обсуждением, выводов и списка литературы. Текст изложен на 124 страницах, содержит 22 таблицы и иллюстрирован 30 рисунками. Список литературы включает в себя 164 литературных источника, из которых 20 отечественных и 144

иностранных.

В главе «Обзор литературы» представлен аналитический обзор данных литературы по изучаемой проблеме. Глава состоит из 5 частей, в которой приводятся современные сведения о морфологических признаках старения нервной ткани головного мозга, роли митохондриальной и аутофагоцитарной дисфункции при старении. Приводятся сведения о взаимосвязи этих двух систем и способах их регуляции.

Глава «Материалы и методы» представляет собой совокупность подходов, используемых для выполнения диссертационной работы. Указан дизайн исследования, выделены исследуемые группы, подробно описаны критерии включения и исключения. Далее приводятся сведения о морфологическом, гистохимическом, иммуногистохимическом, электронно-микроскопическом и морфометрическом исследованиях, особенностях статистической обработки данных и анализа полученных результатов.

Глава «Результаты и их обсуждение» содержит основную часть работы (56 страниц). Состоит из 8 основных разделов. В главе представлены результаты морфологических изменений структурных компонентов ткани головного мозга при старении, результаты электронно-микроскопического и иммуногистохимического методов в разных возрастных группах. Также приведены данные корреляционного анализа. В том числе автор показывает корреляционную взаимосвязь между ключевыми маркерами аутофагии, АТФ-синтазы и системы контроля качества митохондрий. Автор приводит обобщение и сопоставление полученных им результатов с данными литературы. В заключительной главе отражены итоги работы.

Диссертационная работа представляет собой законченное исследование, имеющее большое значение для фундаментальной медицины. Выводы достоверны и являются логической реализацией цели и задач, статистическая обработка результатов подтверждает достоверность исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат написан грамотным литературным языком, оформлен согласно требованиям ВАК, его содержание соответствует основному содержанию диссертации и отражает его в полной мере.

Недостатки и замечания по диссертационной работе

Имеются недочеты по части технического оформления рукописи, которые не влияют на положительную оценку диссертации, не снижают практической и научной значимости работы.

Единственное замечание – количество задач и количество выводов не совпадает, количество выводов превышает количество поставленных задач. Задаче 1 соответствуют выводы 1, 2 и 3; задаче 2 соответствует вывод 5; задаче 3 соответствуют выводы 6 и 7; задаче 4 соответствует вывод 4; задаче 5 соответствует вывод 8.

Таким образом, полученные выводы оказались гораздо шире поставленных задач, что безусловно украшает работу, хотя сделанные выводы совсем не подчиняются логике построения задач.

Заключение

Диссертационная работа Бадлаевой Алины Станиславовны «Взаимосвязь митохондриальной и аутофагоцитарной дисфункции в нейронах головного мозга при старении», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.22. Клеточная биология, 3.3.2. Патологическая анатомия является законченной научной квалификационной работой, в которой решена задача, имеющая существенное значение для клеточной биологии и патологической анатомии, связанная с изучением особенностей митохондриально-аутофагоцитарного взаимодействия в нейронах различных структурно-функциональных зон головного мозга при возрастной инволюции.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости,

объему выполненных исследований, значимости полученных данных диссертация Бадлаевой А.С. полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (в редакции постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. №1168, от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 № 1539 с изменениями, внесенными постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 г. №75, от 20.03.2021 г. №426, от 11.09.2021 г. №1539), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Бадлаева Алина Станиславовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.22. Клеточная биология, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Заведующий патологоанатомическим отделением
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
доктор медицинских наук

Рыжова М.В.

Подпись д.м.н. Рыжовой М.В. заверяю.

Ученый секретарь

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
кандидат медицинских наук

Данилов Г.В.

федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России)
125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д.16
Тел.: (499) 972-8501 (499) 972-8668
E-mail: info@nsi.ru www.nsi.ru