

**Заключение диссертационного совета Д 001.022.02 на базе
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Институт экспериментальной медицины» Федерального агентства
научных организаций по диссертации на соискание ученой степени
кандидата наук**

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от «21» ноября 2017 г. № 91

О присуждении Наумову Николаю Георгиевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Реактивные изменения мезокортиколимбической дофаминергической системы мозга при экспериментальной гипоксии и её коррекции» 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология принята к защите 18 сентября 2017 г., протокол № 83 диссертационным советом Д 001.022.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» ФАНО по адресу: 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12 (утвержден приказом Минобрнауки Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Наумов Николай Георгиевич, 1983 года рождения.

В 2006 году соискатель окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова», в 2016 – очную аспирантуру на кафедре гистологии и эмбриологии им. проф. А.Г.Кнорре Государственного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет». За период с 2012 г., одновременно являясь врачом челюстно-лицевым хирургом Санкт-Петербургского бюджетного государственного учреждения здравоохранения «Городская больница №15», выполнил диссертационное исследование на базе отдела нейрофармакологии им. С.В.Аничкова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины».

Научный руководитель: доктор медицинских наук, А.В. Дробленков, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В.Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор П.Д. Шабанов, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В.Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Официальные оппоненты:

- 1) Прошина Лидия Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой морфологии человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого»
- 2) Макаров Феликс Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела нейроморфологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном заключении, подписанном Костюкевичем Сергеем Владимировичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой медицинской биологии с общей генетикой, указала, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение научной задачи, связанной с изучением структурных изменений различных типов клеток в модели глобальной асимметричной ишемии головного мозга и малоизвестных пластических изменений нейронов и нейроглии в этой модели, а также фармакологических эффектов метаболического протектора при ишемии головного мозга, что имеет

существенное значение для клеточной биологии, цитологии, гистологии, а также для экспериментальной и клинической фармакологии.

Соискатель является соавтором 15 публикаций, выполненных по теме диссертационного исследования, из которых 6 статей опубликовано в журналах из перечня ВАК, 1 статья – в индексируемом иностранном журнале. Диссертация не содержит некорректных заимствований.

Наиболее значимые работы:

1. **Наумов Н.Г., Дробленков А.В.** Реактивные пластические изменения клеточных элементов переднего цингулярного поля головного мозга после гипоксии у крыс / // Вестник молодых ученых Республики Башкортостан. – 2012. – №5. – С. 82 – 86.
2. Цуканова, А.Ф., Дробленков А.В., **Наумов Н.Г.**, Монида М.В. Ранние реактивные изменения астроцитов после травмы головного мозга / // Астраханский мед. журнал. – 2013. – Т.8, №1. – С. 288 – 291.
3. Дробленков А.В., **Наумов Н.Г.**, Монида М.В. и др. Реактивные изменения клеточных элементов головного мозга крыс при различных условиях циркуляторной гипоксии / Морфология. – 2013. – Т.143, №3. – С.14 – 21.
4. Дробленков А.В., **Наумов Н.Г.**, Монида М.В. и др. Реакция клеточных элементов головного мозга крыс на циркуляторную гипоксию // Мед. акад. журн. – 2013. – Т.13, №3. – С.19 – 28.
5. Droblenkov A.V., **Naumov N.G.**, Movid M.V., Val'kovich E.I., Shabanov P.D. Reactive changes in the cellular elements of the rat brain in different conditions of circulatory hypoxia // Neurosci. Behav. Physiol. – 2014. – V.44, №6. – P.606 – 611.
6. **Наумов Н.Г.** Реактивные изменения астроцитов прилежащего ядра переднего мозга после ограничения кровотока в бассейне обеих общих сонных артерий у крыс // Морфология. – 2016. – Т.149, №1. – С.22 – 27.
7. **Наумов Н.Г.**, Дробленков А.В. Реактивные изменения астроцитов прилежащего ядра головного мозга после ограничения кровотока в эксперименте / // Медицинский академический журнал. – 2016. – Т. 16, №3. – С.58 – 60.

8. **Наумов Н.Г., Дробленков А.В.** Реактивные изменения нейронов и астроцитов прилежащего ядра головного мозга после ограничения кровотока у крыс // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2016. – Т.97, №6. – С.143 – 147.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Обухова Д.К., доктора биологических наук, профессора кафедры гистологии и цитологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
2. Прошина С.Н., доктора медицинских наук, профессора кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
3. Шумилкина В.Р., кандидата медицинских наук, доцента, проректора по науке и развитию Частного образовательного учреждения медицинского образования «Санкт-Петербургский медицинский институт».

Отзывы положительные, принципиальных критических замечаний и вопросов не содержат.

В отзыве проф. Обухова Д.К. содержатся два вопроса: 1) Зачем проводили окклюзию обеих сонных артерий? Может интересней было посмотреть состояние структур мозга при окклюзии одной из ОСАртерий и посмотреть очаги ишемии в опси- и контрлатеральных структурах мозга? 2) Какова степень ограничения тока крови в сонных артериях при данных операциях? Это важно знать, т.к. в медицинской практике по степени закупорки ОСА судят о необходимости тех или иных терапевтических или хирургических действий.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием публикаций в соответствующей сфере исследований, широкой известностью своими достижениями в рассматриваемых областях медико-биологических наук.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая экспериментальная методика морфологического анализа основных типов клеток отделов мезокортиколимбической дофаминергической системы головного мозга, расположенных в различных условиях ограничения кровотока, позволившая выявить качественно новые закономерности реактивных изменений тел нейронов, олигодендроцитов, микроглиоцитов клеток астроцитарной глии и эндотелиоцитов капилляров, а также морфологической оценки эффективности фармакотерапии ишемизированных участков мозга нейропротектором метапротом;

предложена оригинальная научная гипотеза, заключающаяся в том, что при выраженном ограничении кровотока, но не его прекращении, создаются условия для реализации не только альтеративных изменений клеток, но и для защитно-приспособительных свойств пространственной пластичности клеток, при которых тела нейронов, астроцитов, олигодендроцитов объединяются в кластеры, располагающиеся вблизи стенки разрастающихся кровеносных капилляров. Формирование нейроно-глио-васкулярных комплексов представляет собой защитный механизм и условие для выживания клеток при данном варианте ишемического воздействия на мозг;

доказана перспективность использования данной оригинальной научной идеи в практике, поскольку воспроизведение морфологического анализа ишемизированного мозга по ряду ключевых параметров, установленных в настоящем диссертационном исследовании, может являться доказательной базой для оценки эффективности противоишемической фармакотерапии;

введены параметры пространственной пластичности тел клеток макроглии и нейронов, склонных в условиях переживания ишемии к формированию нейроно-глио-васкулярных комплексов. Определены морфологические признаки выраженного нейро-но(гисто)-протекторного эффекта актопротектора и антигипоксанта метапрота, направленные на активацию

нейроно-глиальных взаимоотношений, протекцию астроцитов и их промежуточных филаментов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано положение об особенностях реактивных изменений, в том числе, пространственной пластичности нейральных клеток, расположенных в различных условиях ограничения кровотока, а также положение о нивелировании ряда постишемических нарушений клеток метаболическим протектором, что делает воспроизведение оригинальной методики морфологического анализа ишемизированного мозга актуальной для изучения эффективности фармакотерапии;

применительно к проблематике диссертации результативно использованы методики: морфометрические (линейная и плоскостная), иммуноцитохимические (выявление глиального фибриллярного кислого белка астроцитов и Iba-1 белка клеток микроглии) в сочетании с классическим окрашиванием препаратов по Нисслю;

изложены положения о сочетании на ранних этапах циркуляторной гипоксии альтеративных и защитно-приспособительных реакций клеточных элементов. В фокусе выраженной ишемии многие нейроны гибнут, тогда как более устойчивые астроциты претерпевают деструкцию глиального фибриллярного кислого белка в терминальных частях отростков и периваскулярных мембранах, причем становится выраженной пространственная пластичность нейральных клеток, образующих нейроно-глио-васкулярные кластеры. В фокусе слабо выраженной ишемии реактивно измененные нейроны склонны к переживанию в условиях окружения клетками-сателлитами и при явлениях гипертрофической реакции астроцитов;

раскрыт наиболее вероятный защитный механизм и условия выживания нейральных клеток в условиях частичной ишемии - формирование нейроно-глио-васкулярных комплексов, объединение нейронов в пары и небольшие группы, увеличение числа клеток-сателлитов, а в области слабо выраженного ограничения кровотока – гипертрофическая реакция астроцитов. Раскрыт и

морфологически документирован выраженный нейропротекторный эффект метаболического протектора;

изучены причинно-следственные связи между степенью ограничения кровотока и морфологическими проявлениями (спецификой) реактивных (альтеративных и компенсаторно-приспособительных изменений) нейронов, макро – и микроглии, эндотелиоцитов капилляров головного мозга;

проведена модернизация методов оценки существующей модели ишемизации головного мозга и эффективности коррекции ишемических нарушений головного мозга в этой модели благодаря использованию гистологических (морфологических) методик, главным образом, за счет введения новых информативных морфометрических параметров, характеризующих степень альтеративных и защитно-приспособительных изменений различных типов клеток головного мозга, выявив при этом специфику изменений в области выраженной и слабо выраженной ишемии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработана и внедрена в практику работы отдела Нейрофармакологии им. С.В.Аничкова ФГБНУ «ИЭМ» методика морфологического анализа головного мозга, ишемизированного способом перевязки обеих общих сонных артерий;

определены перспективы морфологического анализа головного мозга, ишемизированного способом перевязки обеих общих сонных артерий для последующей апробации эффективности других фармакологических препаратов на ишемизированный мозг;

предложено использовать полученные данные в курсах гистологии и фармакологии студентам медицинских и биологических факультетов университетов (курс «гистология нервной ткани», гистология нервной системы», «противоишемические средства», «нейропротекторы»), для проведения научно-исследовательских работ, а также как один из фундаментальных способов экспериментальной верификации степени эффективности фармакотерапии инсультов.

Оценка достоверности результатов выявила:

результаты экспериментальной работы получены в результате использования сертифицированного оборудования (расходных материалов, микроскопической техники, морфометрического программного обеспечения), базируются на анализе большой выборки для каждой группы животных, формированием групп сравнения и контроля, а также корректными методами статистического анализа.

теория построена с учетом результатов данных других авторов о количестве, структурных особенностях клеток головного мозга, в частности, этих же и других отделов мезолимбической системы на разных этапах онтогенеза и воздействии различных ряда внешних факторов;

идея установления количественно-пространственных особенностей клеток мозга и их изменений базируется на предшествующем успешном опыте её воплощения при исследованиях головного мозга здоровых людей и крыс, а также других условиях экспериментального воздействия.

Идея выбора в качестве объекта исследования отделы мезокортиколимбической дофаминергической системы заключается в том, что они, во-первых, расположены в различных условиях кровоснабжения (что входило в цель и задачи исследования), во-вторых, они являются мишенями нейропротекторов, и в-третьих, способны передавать сигналы на все отделы мозга.

установлено соответствие результатов, полученных диссертантом с данными других авторов, как по части строения клеточных элементов мозга, так и по части изменений их пространственных взаимоотношений;

использованы стандартные, в том числе иммуноцитохимические, методики окрашивания клеток на одинаковой единице площади срезов в сравниваемых формациях мозга и при различных условиях эксперимента, что позволило получить воспроизводимые данные о количестве, качественных особенностях клеток и их изменениях.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационной работы: подборе и анализе литературы по теме

диссертации, составлении плана экспериментальных исследований, и их выполнении, статистической обработке полученных данных, анализе и интерпретации результатов, их трактовке и обобщении, подготовке публикаций по выполненной работе и апробации её результатов на всероссийских и международных конференциях.

На заседании 21 ноября 2017 г. диссертационный совет принял решение присудить Наумову Н.Г. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 10 докторов наук (5 д.б.н. и 5 д.м.н.) по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, из 33 человек, входящих в состав совета, проголосовали:

За – 16, против – 6, недействительных бюллетеней – 1.

Председатель диссертационного совета

Д.б.н., доцент

Шамова О.В.

Ученый секретарь диссертационного совета

К.б.н., доцент

Алешина Г.М.

Подпись Шамовой О.В.; Алешин Г.М.
 Удостоверяется
 Нач.отд.кадров ФГБНУ «ИЗМ»



Е.И. Чирков