

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующего лабораторией кортико-висцеральной физиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, доктора биологических наук
Любашиной Ольги Анатольевны на диссертационную работу
Анфимовой Полины Александровны «Нейронная организация дорсомедиального ядра гипоталамуса самцов и самок крыс при старении», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
1.5.5. – физиология человека и животных

Актуальность темы диссертационного исследования

Интерес к теме старения не ослабевает на протяжении многих веков. Несмотря на то, что современная медицина добилась значительного увеличения средней продолжительности жизни человека, старение остается неизбежным и до сих пор во многом непонятным процессом. В настоящее время существует множество теорий, объясняющих старение и развитие связанных с ним патологий. Одной из наиболее известных и разработанных является элевационная теория, придающая ключевое значение в этих процессах возрастному повышению порога чувствительности гипоталамуса к гомеостатическим сигналам. Хорошо известно, что гипоталамус является важным интегративным висцеральным и эндокринным центром, отвечающим за рост, развитие, репродуктивную функцию и метаболизм, которые претерпевают изменения с возрастом. Важную роль в процессах старения отводят средней группе ядер гипоталамуса, в которую входит его дорсомедиальное ядро, обеспечивающее регуляцию обмена веществ и энергии в организме. К настоящему времени установлено, что процесс старения сопровождается существенными морфологическими, нейрохимическими изменениями в различных ядрах гипоталамуса, перестройками в импульсной активности их нейронов и локальных процессах нейротрансмиссии. Однако конкретная специфика возрастных изменений, происходящих в отдельных гипоталамических ядрах средней группы, остается малоизученной. Это существенно ограничивает разработку методов коррекции связанных со старением нарушений в жизненно важных функциях организма, контролируемых этими структурами. В связи с этим, диссертационное исследование П.А. Анфимовой, посвященное выяснению возрастных изменений в

функциональных свойствах нейронов дорсомедиального ядра гипоталамуса, без сомнения является актуальным для современной физиологии и медицины.

Научная новизна

В диссертационном исследовании впервые продемонстрированы изменения в фоновой импульсной активности нейронов дорсомедиального ядра гипоталамуса и их нейрохимических свойствах у старых крыс разного пола (возраст 24 месяца) по сравнению с молодыми (возраст 2-3 месяца). В исследуемом ядре определены четыре популяции нейронов, различающиеся по паттерну фоновой активности, и установлено, что процесс старения как у самок, так и у самцов сопровождается снижением частоты импульсации в двух из них – в преобладающей по численности нейрональной группе с нерегулярной аритмической активностью и в небольшой популяции нейронов с пачечными разрядами из 2-3 спайков. Показано, что такие изменения в дорсомедиальном ядре ассоциированы с усилением локальных глутамат- и ГАМКергической нейротрансмиссий. В результате проведенного иммуногистохимического исследования продемонстрировано распределение в разных частях исследуемого ядра кальбиндин-, кальретинин-, nNOS-, нейропептид Y- и соматостатин-содержащих нейронов, а также клеток с их колокализацией. Установлены гендерные различия в содержании ядром кальбиндин- и соматостатин/нейропептид Y-иммунореактивных нейронов. Впервые показано, что при старении у крыс обоего пола в дорсомедиальном гипоталамическом ядре уменьшается содержание кальбиндина и количества синтезирующих его клеток, но увеличивается продукция кальретинина и nNOS, тогда как локальные экспрессии нейропептида Y и соматостатина не изменяются. При этом отмечено сокращение совместной продукции нейронами ядра кальбиндина и nNOS при увеличении числа кальбиндин/кальретинин- и нейропептид Y/nNOS -синтезирующих нейронов.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Достоверность представленных результатов не вызывает сомнений, поскольку она обеспечена современным научным и методологическим уровнем работы, применением современных методов и подходов, которые адекватны целям и задачам исследования, убедительностью полученных с их помощью фактических данных. Выводы соответствуют поставленным в диссертации задачам, вытекают из

полученных экспериментальных данных и согласуются с положениями, выносимыми на защиту.

Полнота изложения основных результатов в научной печати

Основные результаты исследования опубликованы в 13 печатных работах, в том числе в 6 статьях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций материалов кандидатских диссертаций по специальности 1.5.5. – физиология человека и животных, и/или индексируемых в базе Web of Science. Материалы диссертационной работы были представлены и обсуждены на 7 научно-практических конференциях – отечественных, с международным участием или имеющих статус международных.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Теоретическое значение результатов диссертационной работы состоит в расширении знаний нейрофизиологии и нейроморфологии о функциональных и нейрохимических характеристиках нейронов дорсомедиального ядра гипоталамуса. Полученные в работе данные об изменениях в импульсной активности нейронов исследуемого ядра, в локальных глутамат- и ГАМКергической нейротрансмиссиях, а также продукции кальций-связывающих белков и nNOS у старых крыс позволяют существенно расширить представления о возрастных перестройках в головном мозге, которые могут способствовать нарушениям процессов нейроэндокринной и автономной регуляции при старении. В практическом аспекте полученные в работе данные открывают перспективы для разработки новых подходов к коррекции метаболических и эндокринных нарушений у пожилых людей. Материалы исследования целесообразно использовать в курсе преподавания нормальной физиологии, возрастной физиологии, эндокринологии, геронтологии.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа П.А. Анфимовой построена по классическому принципу и содержит все необходимые разделы: «Введение», «Литературный обзор», «Материалы и методы исследования», «Результаты проведенных исследований», «Обсуждение результатов», «Заключение», «Выводы», «Список используемых сокращений», «Список литературы». Работа изложена на 129

страницах машинописного текста, содержит 8 таблиц и 26 рисунков. Список литературы включает 248 источников, из которых 15 отечественных и 233 зарубежных.

Общая характеристика работы

Раздел **«Введение»** содержит информацию об актуальности исследования, о цели работы и задачах, необходимых для ее достижения. Отражены новизна исследования, теоретическая и практическая значимость полученных данных, методология работы и использованные методы, личный вклад автора. Обоснована степень достоверности результатов исследования и приведена информация об апробации его результатов.

Глава **«Литературный обзор»** освещает основные достижения отечественной и зарубежной науки в области изучения процесса старения и возрастных изменений в структурах головного мозга. Подробно проанализированы имеющиеся в литературе данные о связанных с процессом старения перестройках в импульсной активности нейронов гипоталамуса, морфологических, нейрохимических, нейротрансмиттерных изменениях в его различных ядрах с акцентом на процессы, изучению которых посвящено диссертационное исследование. Содержание обзора полностью соответствует теме исследования, содержит необходимые сведения для обоснования экспериментальной части диссертации.

В разделе **«Материалы и методы исследования»** автор характеризует экспериментальные группы животных разного пола и возраста, достаточно подробно описывает микроэлектродный метод регистрации фоновой импульсной активности нейронов дорсомедиального ядра гипоталамуса, методы иммуногистохимического анализа и вестерн-блоттинга для изучения нейрохимических характеристик гипоталамических нейронов. Следует отметить использование в работе комплексного подхода, потребовавшего от исследователя уверенного владения всеми использованными методами и определившего качественно новый уровень полученных результатов.

В главе **«Результаты исследования»** представлены данные, полученные в ходе экспериментальной работы. Глава структурирована в соответствии с поставленными в работе задачами и содержит 5 подразделов, в которых последовательно излагается экспериментальный материал, полученный с использованием разных методических

подходов. Все данные иллюстрированы рисунками хорошего качества, графиками и таблицами, отражающими результаты статистического анализа. Содержание раздела свидетельствует, что все поставленные в работе задачи решены.

Четвертая глава посвящена **обсуждению результатов** исследования. В ней автор кратко характеризует полученные экспериментальные результаты, интерпретирует их с привлечением известных к настоящему времени литературных сведений по данному вопросу, оценивает возможные функциональные последствия выявленных возрастных изменений в дорсомедиальном ядре гипоталамуса для регулируемых им физиологических процессов в организме.

В разделе **«Заключение»** П.А. Анфимова подводит основные итоги диссертационной работы. Диссертация завершается семью выводами, списком использованных сокращений и списком цитируемой литературы. Выводы основаны на результатах выполненных исследований, сформулированы грамотно, корректно и соответствуют поставленной цели и задачам работы. Диссертация изложена в доступной форме, понятным, лаконичным языком, читается с интересом. Все заимствованные сведения сопровождаются корректными ссылками на источники.

Автореферат соответствует требованиям ВАК РФ, включает информацию о личном вкладе автора и перечень опубликованных работ по теме исследования. Его содержание соответствует диссертации и полностью отражает ключевые результаты, на основании которых сформулированы основные положения и выводы.

Замечания и вопросы

При общей положительной оценке диссертационной работы П.А. Анфимовой имеются замечания по её оформлению:

1. В литературном обзоре недостает заключительного раздела, акцентирующего внимание на малоизученные аспекты проблемы и обосновывающего важность выяснения вопросов, которым посвящена диссертационная работа, для физиологии и медицины.

2. В литературном обзоре и разделе «Обсуждение результатов» порядок цитирования литературных источников неудобен для чтения. Они приводятся ни в порядке возрастания номера в списке литературы, ни в порядке появления, ни в алфавитном порядке, а в хронологическом порядке, но по номерам из списка.

3. Поскольку в работе не было непосредственно показано усиление процессов

торможения и возбуждения гипоталамических нейронов у старых крыс, а данные вестерн-блоттинг лишь продемонстрировали у них повышение уровней содержания везикулярных переносчиков глутамата и глутаматдекарбоксилазы, вместо выражений «изменение баланса возбуждение/торможение» и «усиление взаимнопротивоположных процессов торможения и возбуждения», используемых в тексте диссертации и в третьем выводе, представляется более корректным использовать «усиление процессов глутамат- и ГАМК-ергической нейротрансмиссии».

4. Формулировки положений, выносимых на защиту, выглядят слишком общими и не отражают новые знания, полученные в результате выполнения работы.
5. В тексте встречаются опечатки и неудачные выражения.

В порядке дискуссии хотелось бы также получить ответы на следующие вопросы:

1. В каких частях дорсомедиального ядра гипоталамуса была зарегистрирована импульсная активность нейронов? Наблюдались ли какие-либо различия в пространственной локализации нейронов с разными паттернами фоновой активности в пределах ядра?
2. Какие нейрохимические характеристики могут иметь продемонстрированные Вами типы нейронов дорсомедиального ядра с различной фоновой импульсацией?
3. Что в настоящее время известно о нейрохимической организации связей дорсомедиального ядра с другими ядрами гипоталамуса и автономными центрами мозга? Какое значение для функционирования этих связей могут играть обнаруженные Вами нейрохимические изменения в исследуемом ядре у старых животных?

Заключение

Диссертация Анфимовой Полины Александровны «Нейронная организация дорсомедиального ядра гипоталамуса самцов и самок крыс при старении», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных, является законченной

научно-квалификационной работой, содержащей решение научной задачи, направленной на выяснение функциональных изменений в ключевых нейроэндокринных центрах головного мозга в процессе старения организма.

По актуальности, методическому уровню, научной новизне, достоверности, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

Официальный оппонент:

доктор биологических наук (03.00.13 – физиология),
заведующий лабораторией
кортико-висцеральной физиологии
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Институт физиологии
им. И.П. Павлова Российской академии наук

«05» мая 2025 г.

Любашина Ольга Анатольевна



Контактная информация:

Любашина Ольга Анатольевна, д.б.н.
Институт физиологии им.И.П.Павлова РАН
199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6.
тел. 8 (813) 70 72-501
e-mail: lyubashinaoa@infran.ru