

Отзыв

официального оппонента, заведующей лабораторией интегративной нейроэндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, доктора биологических наук Романовой Ирины Владимировны 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 диссертационной работы

Диссертационное исследование Анфимовой Полины Александровны направлено на решение актуальной проблемы физиологии, касающейся исследования закономерностей функционирования нервной системы в постнатальном развитии организма.

Тема старения приобрела в современном мире исключительное значение и является крайне актуальной проблемой не только в научном, но и в социально-демографическом плане. Старение – это неизбежный по своей сути, непрерывный биологический процесс, который заложен в нашем геноме. Изучение механизмов этих процессов и поиск способов предотвращения его развития является одной из наиболее актуальных проблем современной физиологии и смежных медико-биологических дисциплин.

Старение является сложным биологическим процессом и изучение его механизмов привело к появлению многочисленных теорий (митохондриальная, иммунная, генетическая, эпигенетическая, воспалительная, теория клеточного старения). Российским ученым В.М. Дильманом была предложена нейроэндокринная (элевационная) теория старения, которая опирается на существование в организме саморегулирующихся гомеостатических систем – систем с отрицательной обратной связью, одна из важнейших среди которых – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Повышение порога чувствительности гипоталамуса к регуляторным сигналам обратной связи

лежит в основе сразу нескольких неблагоприятных возрастных изменений в организме человека, в частности, в выключении репродуктивной функции. Разработка и экспериментальное подтверждение элевационной теории старения являются важнейшим достижением отечественной науки о старении.

В связи с вышеизложенным диссертационная работа Анфимовой П.А., посвященная изучению функциональных особенностей нейронов дорсомедиального ядра гипоталамуса при старении, является чрезвычайно важной и актуальной.

Анализ научной новизны и достоверности результатов исследования

В диссертационном исследовании автор описывает оригинальные данные о функционировании нейронов дорсомедиального ядра гипоталамуса в процессе возрастного развития. В работе впервые охарактеризованы основные паттерны фоновой электрической активности нейронов у животных разного возраста и пола. Процент нейронов с различными паттернами разрядов не менялся в процессе старения. Показано, что процесс старения сопровождается снижением частоты импульсации нейронов, а также нарушением регуляции ГАМК и глутаматергической передачи сигналов.

С возрастом наблюдается нарушение кальциевого сигналинга с разнонаправленным снижением содержания кальбиндина и повышением кальренина, а также увеличение содержания нейрональной синтазы оксида азота. Автором проанализировано также содержание в нейронах дорсомедиального ядра таких нейропептидов как соматостатин и нейропептид Y. Половых различий по функциональным показателям импульсной активности, а также нейрохимическим особенностям нейронов дорсомедиального ядра гипоталамуса при старении не наблюдалось.

Достоверность представленных результатов не вызывает сомнения и подтверждается использованием автором современных методов исследования, а также применением адекватных методов статистического анализа. В работе проведено обстоятельное обсуждение полученных результатов, с анализом данных широкого спектра литературы. Используемые в экспериментах выборки достаточно многочисленны,

результаты, полученные с использованием различных методических подходов, удачно дополняют друг друга и обеспечивают формирование целостной картины изменений, происходящих в нейронах дорсомедиального ядра гипоталамуса в процессе возрастного развития. Сделанные выводы научно обоснованы и логично вытекают из представленных в работе данных.

Личный вклад автора присутствует на всех этапах выполнения работы. По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 3 статьи в журналах перечня ВАК при Минобрнауки России.

Анализ теоретической и практической значимости

Диссертационное исследование П.А. Анфимовой имеет как теоретическую, так и практическую значимость. Полученные результаты развивают современные представления о системной организации физиологических функций на клеточном уровне с учетом половых различий. В целом, обоснованные в работе положения могут использоваться в учебном процессе при подготовке специалистов различного профиля. Установленные изменения в ядрах гипоталамуса при старении могут помочь в разработке препаратов, направленных на увеличение продолжительности жизни и лечения возрастных заболеваний.

Представленные в работе данные следует рассматривать как новые, имеющие важное теоретическое и практическое значение для нормальной и патологической физиологии, нейрофизиологии и геронтологии.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 129 страницах, содержит 8 таблиц и 26 рисунков. Работа состоит из следующих разделов: «Введение», «Литературный обзор», «Материалы и методы исследования», «Результаты проведенных исследований», «Обсуждение результатов», «Заключение», «Выводы», «Список используемых сокращений», «Список литературы». Список литературы содержит 248 источников: 15 отечественных и 233 зарубежных. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

Во введении кратко обоснованы и четко поставлены цель и задачи

работы, приведены прочие обязательные сведения.

Литературный обзор достаточно объемный, он включает 9 разделов, посвященных обзору теорий старения, в том числе элевационной теории старения Дильмана, а также возрастным функциональным изменениям нейронов гипоталамуса, включая изменения дорсомедиального ядра. При составлении обзора Анфимова П.А. успешно манипулирует как «классическими» данными литературы, так и сведениями о научных достижениях последних лет.

Хочется отметить широкий спектр использованных автором современных методических подходов, ясно описанных в главе «Материалы и методы» и адекватных решению каждой из поставленных задач.

Глава «Результаты проведенных исследований» включает 5 разделов по числу выставляемых автором задач. В этой главе автор излагает результаты собственных экспериментов. Исследование характеризуется внутренней логикой, где каждый следующий этап работы базируется на результатах предыдущего и развивает его.

Разделы с результатами по каждой задаче сопровождаются обширным обсуждением полученных данных в главе «Обсуждение результатов». Затем следуют заключение, подводящее итог проведенной работы, и выводы. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам исследования, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

Вопросы и замечания по диссертации:

1. В работе использовано много сокращений, в частности, названий белков. Поэтому следовало бы унифицировать их использование, так как в тексте в разных разделах где-то используется полное название, где-то сокращенное (как агути-родственный пептид, AgRP, агути-пептид).

2. Результаты Вестерн-блоттинга, приведенные на Рис. 11, 15, 26, демонстрируют близкий молекулярный вес белков-интереса и общий для них контрольный белок. Это позволяет предположить, что была использована процедура стриппинга, однако в разделе «МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ» нет об этом информации.

3. Автор пишет о том, что процент клеток либо изменился, либо нет, но реально оценивали количество клеток в ядрах, которое было выражено в процентах.

4. Результаты, представленные в таблицах выглядели бы более наглядно, если бы был бы указан конкретный статистический тест, использованный при статистическом анализе.

5. В обзоре литературы (раздел 1.7.4.) автор описывает гипоталамическое воспаление при старении. В связи с этим вопрос: в чем конкретно, выражается этот процесс?

6. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в дорзомедиальном ядре гипоталамуса в разных возрастных группах у самок выявляется большее количество кальбиндин-позитивных нейронов, а у самцов соматостатин-позитивных нейронов. Какое это может иметь функциональное значение?

Следует отметить, что отмеченные замечания не носят принципиального характера и не влияют на высокую оценку данной работы.

Заключение

Диссертационная работа Анфимовой Полины Александровны «Нейронная организация дорсомедиального ядра гипоталамуса самцов и самок крыс при старении», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Маслюкова П.М., является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, заключающаяся в выяснении функциональных особенностей работы гипоталамических нейронов в процессе возрастного развития, что имеет важное значение для нейрофизиологии и медико-биологической науки.

Диссертационная работа П.А. Анфимовой, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных, по актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов полностью 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 ее автор, Анфимова Полина Александровна, достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных.

Официальный оппонент:

доктор биологических наук (03.03.01 – физиология),
заведующая лабораторией
интегративной нейроэндокринологии
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Институт
эволюционной физиологии и биохимии
им. И. М. Сеченова Российской академии наук

«05» мая 2025 г.

Романова Ирина Владимировна

Подпись д.б.н., И.В. Романовой заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук к.б.н. Гальперина Елизавета Иосифовна

«05» мая 2025 г.



Контактная информация:

Романова Ирина Владимировна, д.б.н.

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН
194223, Россия, г. Санкт-Петербург, проспект Тореза, д. 44

тел.: +7911-989-54-16

e-mail: irinaromanova@mail.ru