

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе
Белорусского государственного
университета

А.В.Блохин

«27» ноября 2023 г.



ОТЗЫВ

оппонирующей организации

Белорусский государственный университет
на диссертационную работу Гладковой Жанны Анатольевны
«Особенности морфофункциональных изменений структур продолговатого
мозга и их значимость в реализации витальных процессов при
бактериальной эндотоксинемии», представленную к защите на соискание
ученой степени кандидата биологических наук по специальности
14.03.03 – патологическая физиология

Экспертом по кандидатской диссертации на основании приказа по
БГУ от 17.11.2023 № 655-ОД назначена кандидат биологических наук,
доцент, доцент кафедры физиологии человека и животных биологического
факультета БГУ Руткевич Светлана Александровна.

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки, по которым она представляется к защите, со ссылкой на область исследования паспорта соответствующей специальности, утвержденного ВАК

Содержание и название темы диссертации Гладковой Жанны Анатольевны «Особенности морфофункциональных изменений структур продолговатого мозга и их значимость в реализации витальных процессов при бактериальной эндотоксинемии» соответствует паспорту специальности 14.03.03 – патологическая физиология отрасли «биологические науки», так как предметом ее исследования является «...изучение фундаментальных основ развития патологических процессов на представителях животного мира, результаты которых необходимы практическим врачам для диагностики, лечения и профилактики заболеваний». Работа соответствует указанным в паспорте специальности областям исследования: «Экспериментальное моделирование патологических процессов и болезней; выяснение природы и механизмов развития процессов, являющихся составляющими многих заболеваний: воспаления, опухолевого роста,

лихорадки, гипоксии, типовых нарушений обмена веществ и регионального кровообращения, голодания, нейрогенных дистрофий».

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости

Положения, выносимые на защиту, а также выводы диссертационного исследования вносят вклад в решение научной задачи, посвященной изучению структурной организации и флюктуаций частоты спонтанной активности ядер витальных центров продолговатого мозга, а именно ядра одиночного пути, каудальных и ростральных вентролатеральных отделов, в условиях системного и интраназального ведения липополисахарида *E.coli*. Автор диссертационного исследования привела убедительные доказательства в пользу повреждающего влияния липополисахарида *E.coli*, вводимого в дозах 0,1 мкг/кг, 1 мкг/кг, 10 мкг/кг и 100 мкг/кг, при его попадании в центральную нервную систему через системный кровоток или слизистую оболочку верхних дыхательных путей на нейроны ядра солитарного тракта, каудальные и ростральные вентролатеральные структуры продолговатого мозга. В работе установлено изменение структурной организации перечисленных выше ядер продолговатого мозга и их функциональной активности (частоты разрядов нейронов), что влечет за собой изменение деятельности сердечно-сосудистой системы и повышение порога болевой чувствительности. Вопросы, решаемые в диссертационном исследовании, не только актуальны, но и, согласно последним исследованиям в области нейробиологии, отраженным в учебнике Б.Баарса и Н.Гайджа «Мозг, познание, разум: введение в когнитивные нейронауки» из серии «Лучший зарубежный учебник», могут быть отнесены к категории нерешенных краеугольных вопросов нейробиологии «об интактном и нарушенном состоянии ядер ретикулярной формации», которые являлись объектом исследования данной работы. Выяснение структурно-функциональных изменений в ответ на введение липополисахарида именно в исследуемых соискательницей структурах продолговатого мозга имеет большое медико-социальное значение, поскольку в последние десятилетия бактериальная эндотоксинемия рассматривается как один из возможных факторов поражения эндотелия и развития артериальной гипертензии, а значит и ее тяжелых последствий.

Конкретные научные результаты (с указанием их новизны и практической значимости), за которые соискателю может быть присуждена искомая ученая степень

Поиск литературы прошлых лет 1950–1990 гг., а также статей, размещенных в открытых электронных ресурсах, посвященных

исследованию спонтанной электрической активности различных ядер головного мозга, а также спонтанной электрической активности ядер мозга в условиях действия липополисахарида *E.coli*, позволил обнаружить немногочисленные исследования (И.А.Булыгин (1971 г.); И.А.Булыгин, В.В.Солтанов (1973 г.); В.А.Кульчицкий (1993 г.), а также с 1977 до 2023 гг. в PubMed), связанные, в основном, с выяснением эффектов в работе органов, нервных стволов или других ядер мозга (моста и гипоталамуса).

Автором диссертационного исследования получены новые экспериментально обоснованные доказательства изменения спонтанной электрической активности нейронов каудальных и ростральных участков вентролатеральных отделов продолговатого мозга и ядра одиночного пути, участвующих в регуляции деятельности сердечной-сосудистой системы, в ответ на внутривенное, внутрибрюшинное и интраназальное введение липополисахарида *E.coli* в различных дозах, которое сопровождается развитием хронотропного, гипертензивного, терморегуляторного эффектов и изменением болевой чувствительности. В диссертационном исследовании также установлено, что в ответ на внутривенное и интраназальное введение липополисахарида *E.coli* в различных дозах развиваются гистоструктурные трансформации ядра одиночного пути, каудальных и ростральных участков вентролатеральных отделов продолговатого мозга, указывающие на повреждающий характер действия липополисахарида в исследуемых структурах. Выявлена вовлеченность адренергических механизмов в ответные реакции спонтанной электрической активности ядер одиночного пути, каудальных и ростральных участков вентролатеральных отделов продолговатого мозга, развивающиеся после введения липополисахарида, что было доказано в экспериментах на наркотизированных животных с применением стимулятора центральных альфа2-адренорецепторов клонидина и введения блокатора альфа1-адренорецепторов урапидила.

Впервые полученные соискательницей экспериментальные данные вносят весомый вклад в изучение структурно-функционального состояния ядер продолговатого мозга в условиях действия в организме липополисахарида кишечной палочки.

В процессе анализа диссертации возникли следующие замечания, имеющие дискуссионный характер:

1. В работе имеются опечатки, неточности в подписях к рисункам или неоптимальное их оформление: 1) на рисунках 2.1–2.3 подписи осей и обозначения делений шкалы приведены очень мелким шрифтом, что затрудняет их чтение; 2) на рисунках 3.8–3.9 неполно дана подпись: «Изменение... в течение 21 суток и через 7 суток после окончания

введения субстанции», в то время как на гистограмме приводятся изменения на 14, 21, 28 сутки; 3) на стр. 39 опечатка в обозначении размерности электрического сопротивления.

2. Изменение частоты разрядов нейронов ядер продолговатого мозга в работе выражено в процентах относительно исходного уровня или контроля, хотя абсолютные значения импульсной активности выражены однозначными числами с одним знаком после запятой. Возможно, было бы более корректно выразить выявленную разницу, например, в долях десятичной дроби или указать кратность изменения показателя.

3. В тексте нигде не указано какой именно метод статистического анализа применялся для каждой серии исследований, хотя уровень значимости приводится.

Сделанные замечания не умаляют ценности и трудоемкости проведенного научного исследования и не влияют на общее положительное мнение о работе.

В целом, текст рукописи диссертации и автореферата оставляют благоприятное впечатление, текст хорошо изложен, легко читается и воспринимается. Положения, выносимые на защиту, а также выводы выглядят убедительно и не противоречат результатам экспериментов, описанных в работе. Следует отметить, что в работе имеется глава «Анализ и обобщение полученных результатов», что наряду с подытоживающими обобщениями в конце каждой главы диссертации оставляет приятное впечатление о структурированности и полноте логического изложения материала.

Таким образом, диссертация Гладковой Жанны Анатольевны «Особенности морфофункциональных изменений структур продолговатого мозга и их значимость в реализации витальных процессов при бактериальной эндотоксинемии» является завершенным научным трудом по специальности 14.03.03 – патологическая физиология (биологические науки).

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Полученные данные о физиологических эффектах липополисахарида *E.coli* в ядрах витальных центров продолговатого мозга крыс в результате его длительного интраназального применения, имеют фундаментальное значение. Во-первых, они раскрывают особенности формирования импульсной активности этих ядер (ядра солитарного тракта, каудальных и ростральных вентролатеральных структур) в условиях действия разных доз бактериального эндотоксина *E.coli*, вводимого разными способами. Во-вторых, полученные результаты могут быть использованы для дальнейших

экспериментальных исследований нейродегенеративных перестроек нервных центров, вызванных бактериальными эндотоксинами.

Результаты исследований, полученные в экспериментах, выясняющих особенности влияния липополисахарида *E.coli* на импульсную активность нейронов ядра одиночного пути в условиях предварительного введения препаратов, относящихся к стимуляторам постсинаптических альфа2-адренорецепторов и блокаторам постсинаптических альфа1-адренорецепторов, являются обоснованием целесообразности индивидуального подбора дозы антигипертензивных препаратов этих групп лекарственных средств для пациентов с нейродегенеративными и сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с бактериальной эндотоксинемией.

Результаты исследования апробированы и внедрены в образовательный процесс учреждений образования «Белорусский государственный педагогический университет имени Максима Танка» и «Белорусский государственный университет физической культуры», а также в научно-исследовательскую работу государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», о чем имеются соответствующие акты о внедрении.

Соответствие (несоответствие) научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

По актуальности темы, методическому воплощению, новизне, теоретической и практической значимости результатов исследования, содержанию и оформлению текста диссертации и ее автореферата, опубликованности результатов в открытой печати диссертация Гладковой Жанны Анатольевны «Особенности морффункциональных изменений структур продолговатого мозга и их значимость в реализации витальных процессов при бактериальной эндотоксинемии» удовлетворяет условиям, предусмотренным пунктами 19–21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Автор диссертационного исследования Гладкова Жанна Анатольевна по методической подготовленности, умению анализировать и обобщать данные литературы, профессиональной зрелости, а также на основании представления доклада по теме диссертационного исследования и ответов на поступившие к соискателю вопросы, заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по указанной специальности.

Ученая степень кандидата биологических наук может быть присуждена Гладковой Жанне Анатольевне за:

– новые экспериментально обоснованные доказательства трансформации частоты спонтанной электрической активности нейронов

каудальных и ростральных участков вентролатеральных отделов продолговатого мозга и ядра одиночного пути, участвующих в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, в ответ на внутривенное (дозы: 1 мкг/кг; 10 мкг/кг; 100 мкг/кг) и интраназальное введение липополисахарида *E.coli* (дозы: 0,1 мкг/кг; 1 мкг/кг; 10 мкг/кг; 100 мкг/кг);

– выявление развития хронотропного, гипертензивного, терморегуляторного эффектов и изменение порогов болевой чувствительности у экспериментальных животных в динамике хронического интраназального (дозы: 0,1 мкг/кг; 1 мкг/кг; 10 мкг/кг) и однократного внутрибрюшинного (дозы: 1 мкг/кг; 10 мкг/кг; 100 мкг/кг) введения липополисахарида *E.coli*;

– доказательство развития гистоструктурных изменений ядра одиночного пути, каудальных и ростральных участков вентролатеральных отделов продолговатого мозга, указывающих на повреждающий характер действия липополисахарида *E. coli*, вводимого интраназально в различных дозах (0,1 мкг/кг; 1 мкг/кг; 10 мкг/кг);

– установление вовлеченности адренергических влияний в изменение характера физиологического ответа ядер одиночного пути, каудальных и ростральных участков вентролатеральных отделов продолговатого мозга, наступающего после введения липополисахарида *E.coli* (0,1 мкг/кг; 1 мкг/кг; 10 мкг/кг; 100 мкг/кг), что подтверждается в экспериментах на наркотизированных животных с применением стимулятора центральных альфа2-адренорецепторов клонидина и блокатора альфа1-адренорецепторов урапидила и последующим введением липополисахарида.

В совокупности полученные результаты вносят весомый вклад в развитие представлений о модифицировании структурно-функциональной организации ядер продолговатого мозга в условиях действия в организме эндотоксина кишечной палочки.

Заключение

Устный доклад соискателя Гладковой Жанны Анатольевны, а также отзыв эксперта кандидата биологических наук Руткевич Светланы Александровны заслушаны, обсуждены и одобрены на расширенном научно-методическом семинаре сотрудников кафедры физиологии человека и животных биологического факультета БГУ (протокол № 5 от 21.11.2023), проведенном согласно приказу ректора БГУ от 17.11.2023 № 655-ОД.

На заседании присутствовали 17 человек, из них 3 доктора наук (д.б.н. Буга С.В., д.б.н. Сидоров А.В., д.б.н. Ильясеvич И.А.), 11 кандидатов наук

(к.б.н. Руткевич С.А., к.м.н. Новикова Л.Н., к.б.н. Кандыбо И.В., к.б.н. Каравай Т.В., к.б.н. Сандацов Д.Б., к.б.н. Казакевич В.Б., к.б.н. Саваневская Е.Н., к.б.н. Пашкевич С.Г., к.б.н. Романовская, к.б.н. Нестерова О.Л., к.б.н. Храмцова Е.А.), из них 3 специалиста по специальности 14.03.03 – патологическая физиология (д.б.н. Ильяевич И.А., к.б.н. Новикова Л.Н., к.б.н. Кандыбо И.В.), и 3 – не имеющих ученую степень (Карман Е.К., Ломоносова В.П., Мальцева А.А.). В голосовании принимали участие лица, имеющие ученую степень. Результаты открытого голосования: «за» – 14, «против» – нет, «воздержалось» – нет.

Председатель научного собрания,
заведующий кафедрой зоологии
биологического факультета
Белорусского государственного университета
доктор биологических наук, профессор

С.В. Буга

Эксперт,
доцент кафедры физиологии человека
и животных биологического факультета
Белорусского государственного университета
кандидат биологических наук, доцент

С. А. Руткевич

Секретарь,
доцент кафедры экологии и
методики преподавания биологии
биологического факультета
Белорусского государственного университета
кандидат биологических наук, доцент

О.Л. Нестерова