

ОТЗЫВ

Заведующей отделением медицинской диагностики МТЦ СОРАН,
доктора наук, в.н.с. КОРОСТЫШЕВСКОЙ Александры Михайловны на
автореферат Кисель Алены Андреевны на тему «ДЕМИЕЛИНИЗАЦИЯ В
УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС», представляемой на
соискание ученой степени кандидата биологических наук по
специальности 03.03.01 – Физиология.

Актуальность и ценность исследования

Миелин является основным структурным компонентом белого вещества головного мозга. В современной литературе имеются многочисленные доказательства того, что даже если разрушение миелина не является первичным механизмом повреждения нервной ткани, оно всегда происходит в результате ишемического поражения. Сопоставление локализации повреждения миелина с зонами гибели нейронов и активации микроглии, количественная оценка демиелинизации мозга в случаях ишемического поражения головного мозга крыс, апробация и валидация метода картирования макромолекулярной протонной фракции могут открыть путь для нового понимания патоморфологии развития и нейрофизиологических причин инсульта для разработки новых подходов к лечению и формированию прогноза для реабилитации. Таким образом, задачи и цель диссертационной работы является актуальной и целесообразной.

Особенно ценна работа своим системным и комплексным подходом к изучению нейропатологических основ формирования инсультов: в работе проведены модельные исследования при локальной и тотальной ишемии, проведен сравнительный анализ, исследование степени демиелинизации и соотношением его с процессами гибели нейронов и воспалением.

Как врачу лучевой диагностики, мне представляется особенно ценной проведенная автором работы гистологическая валидация нового неинвазивного количественного метода оценки миелинизации мозга при помощи картирования макромолекулярной протонной фракции (МПФ) на модели ишемии головного мозга. Выявленная корреляционная связь МПФ с содержанием миелина, оцениваемого гистологическим и иммуногистохимическим методами, а также большая специфичность метода картирования макромолекулярной протонной фракции в отношении миелина по сравнению со стандартными методами магнитно-резонансной томографии – важное дополнение к ранее проведенным исследованиям возможностей данного метода в количественной оценке процессов демиелинизации при различных патологических процессах, а также на самых ранних этапах его формирования при внутриутробном созревании головного мозга. Таким образом, полученные результаты дополняют имеющиеся знания о новом количественном методе МРТ и

расширяют потенциальные возможности его использования в доклинических и клинических исследованиях для изучения степени изменения содержания миелина при ишемических повреждениях мозга.

Большая заслуга автора состоит в том, что ею было доказано - метод картирования макромолекулярной протонной фракции позволяет с высокой точностью и специфичностью количественно оценить содержание миелина в условиях ишемического повреждения мозга, поэтому может служить уникальным инструментом для мониторинга потери и восстановления миелина при инсульте, что в дальнейшем позволит включить данный метод магнитно-резонансной томографии в стандартный протокол клинических исследований.

Результаты данной диссертационной работы способствуют более глубокому пониманию патофизиологии и повышению эффективности лучевой диагностики ишемических инсультов. Таким образом, тема диссертационного исследования Кисель Алены Андреевны представляет собой актуальную научную проблему и является перспективной.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций

Структура диссертационного исследования представляется продуманной и логичной. Степень достоверности результатов диссертационного исследования не вызывает сомнений, т.к. они получены на достаточном и репрезентативном материале, с применением корректных методов анализа, изложены грамотно и систематически.

В работе применены самые различные методы: моделирование тотальной и локальной ишемии; иммуногистохимическое окрашивание срезов мозга; окрашивание срезов мозга люксолем быстрым синим (LFB) с определением межполушарной разницы оптической плотности LFB; магнитно-резонансная томография, а именно картирование параметров T1, T2, PD, ADC и МПФ. Проведены анализ плотности миелина в очаге локальной ишемии головного мозга методом картирования MPF и оценка корреляционных связей с гистологическими параметрами. Результаты статистически обработаны и достоверны.

Непосредственно автором выполнены две экспериментальные серии на 37 и 41 крысах-самцах. Сканирование животных с ишемией проводилось на магнитно-резонансном томографе для мелких животных Bruker BioSpec 117/16USR с напряжённостью магнитного поля 11.7 Т. Криосрезы мозга толщиной 10 мкм получали на криотоме HM525 (Thermo Fisher Scientific, Германия). Уникальная материальная и самая современная приборная база, используемые в исследовании позволяют судить о достоверности полученной базы данных, которая вошла в исследование. Примененные математические методы расчета оптической плотности LFB, а также других параметров (MBP-позитивная площадь, LFB OD, количество NeuN+ и Iba1+ клеток), средних значений и стандартных ошибок среднего для каждого гистологического параметра и животного –

свидетельствуют о достоверности полученных значений. Статистический анализ проведен с помощью дисперсионного и корреляционно-регрессионного методов, взаимосвязь между томографическими и гистологическими переменными была проанализирована с помощью коэффициента корреляции Пирсона (R), что позволяет судить о достоверности полученных результатов.

Оценка содержания и оформления автореферата

Автореферат диссертационной работы написан литературным языком, в традиционном стиле, логично структурирован, состоит из необходимых разделов, полностью отражает суть и содержание диссертационной работы. Автореферат изложен на 25 страницах машинописного текста, иллюстрирован 8 рисунками, содержит 4 таблицы.

Список публикаций автора по теме диссертационного исследования позволяет судить о глубине и актуальности работы, высокой международной оценке проведенного исследования: 5 статей в журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий (из них 4 входит в Web of Science); 7 публикаций в сборниках материалов конференций, представленных в изданиях, входящих в Web of Science и 7 публикаций в прочих сборниках материалов конференций. Подобная необычайно высокая публикуемость результатов в престижных международных и отечественных журналах говорит и о высоких достижениях, профессиональном признании основных авторов статей В. Л. Ярных, М. Ю. Ходанович, которые являлись руководителями и идейными вдохновителями создания данной диссертационной работы.

Результаты представлены наглядно - рисунки и таблицы репрезентативны, аннотации к ним достаточно подробны. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам исследования. Цель исследования достигнута, вынесенные на защиту положения раскрыты полностью.

Основные научные результаты и их научная новизна

Впервые обнаружена значимая демиелинизация в слоях *stratum radiatum* и *stratum oriens* гиппокампа, непосредственно прилегающих к наиболее повреждённому полю CA1, в котором наблюдается практически полная 14 гибель нейронов и максимальная активация микроглии вследствие ишемии. Проведен оригинальный сравнительный анализ и дана характеристика моделей ишемии головного мозга по параметрам демиелинизации, гибели нейронов и активации микроглии, которые систематизированы и представлены в наглядном табличном варианте.

Доказана, что МПФ и LFB обнаруживают сильную корреляционную связь ($R = 0,81$, $p < 0,001$), что явилось важным вкладом в гистологическую валидацию метода картирования МПФ, ранее проведенную на демиелинизированных Купризоном мышинных моделях.

Таким образом, метод картирования МПФ позволяет с высокой точностью и специфичностью количественно оценить содержание миелина

в условиях ишемии, в отличие от стандартных методов магнитно-резонансной томографии, которые не могут быть использованы для достоверной количественной оценки потери миелина, т.к. отражают комплексные изменения в нервной ткани.

Кроме того, диссертантом впервые доказано, что ни гибель нейронов, ни увеличение количества микроглии в очаге локальной ишемии не оказывает влияния на значения МПФ, как количественного магнитно-резонансного параметра, что отличает его от других количественных методов томографии.

Практическая значимость результатов диссертации.

Перечислю только те моменты, в которых диссертационная работа Кисель Алены Андреевны имеет особенное практическое значение в области лучевой диагностики.

В результате выполненных диссертантом научных исследований уточнены основные топические и временные закономерности демиелинизации структур мозга в условиях локальной и тотальной ишемии с выявлением наиболее уязвимых к действию ишемии участков мозга.

Выявлена динамика изменения значений МПФ в очаге в условиях локальной ишемии и ее корреляция с динамикой демиелинизации, определяемой с помощью гистологического и иммуногистохимического методов, что по сути является гистологической верификацией метода.

Доказана высокая специфичность МПФ в отношении миелина по сравнению с остальными количественными магнитно-резонансными параметрами, включая PD, T1, T2 и ADC, т.к. этот количественный параметр не зависит от состояния других клеточных компонентов нервной системы, не связанных с миелином.

Вышеизложенные результаты данного диссертационного исследования могут использоваться для формирования новых перспективных стратегий в сфере развития количественной томографии, а именно применения нового неинвазивного метода МРФ определения и дальнейшего применения МРТ, что доказывает их высокую практическую значимость диссертационной работы Кисель Алены Андреевны для науки и медицины.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

После ознакомления с авторефератом считаю необходимым отметить незначительный формальный недочет в его оформлении:

В тексте использовано большое количество сокращений, преимущественно англоязычных. Для удобства ознакомления с работой было бы правильным вынести расшифровку сокращений в конец автореферата. Необходимо также соблюдать языковую принадлежность сокращений полному представлению их в тексте. Например: макромолекулярная протонная фракция – должна далее упоминаться и быть сокращена как МПФ, а не МРФ.

Заключение

Диссертационная работа Кисель Алены Андреевны ««ДЕМИЕЛИНИЗАЦИЯ В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС», представляемая на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – Физиология, является самостоятельным выполненным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи, имеющей существенное значение в области нейрофизиологии и для совершенствования способов лучевой диагностики ишемического поражения головного мозга.

Работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Кисель Алена Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – Физиология.

Заведующая отделением медицинской диагностики,
ведущий научный сотрудник лаборатории «МРТ ТЕХНОЛОГИИ»,
ФГБУН Институт "Международный томографический центр" СО РАН,
доктор медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.



Коростышевская Александра Михайловна

«11» ноябрь 2019 г

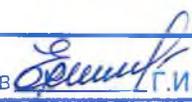
Адрес: 630090 Россия, Новосибирск, Институтская, За

e-mail: mrt@tomo.nsc.ru

сайт: <http://mrt.tomo.nsc.ru>

Тел: 8 (383) 330-69-26, 8 (383) 330-73-53

Подпись А.М. Коростышевской заверяю

Заведующий
отделом кадров  Г.И. Ермакова

11.11.2019

