

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор - начальник Управления
научной политики и организации научных
исследований
ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В.Ломоносова»

Д.ф-м.н., профессор

Федянин Андрей Анатольевич



02 » февраля 2015 года

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» о научно-практической ценности диссертационной работы Сахарновой Татьяны Александровны на тему «Нейротропное и антигипоксическое действие нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) *in vivo* и *in vitro*», представленной к защите в диссертационный совет Д.002.020.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук по специальности 03.03.01–физиология.

Актуальность темы диссертации

Представленное Сахарновой Татьяной Александровной диссертационное исследование затрагивает актуальную для современной физиологии проблему роли нейротрофических факторов мозга в поддержании гомеостаза и адаптации организма к стресс-факторам. Исследование нейропротекторных и нейротропных свойств

нейротрофического фактора головного мозга в постнатальный период является актуальной проблемой современной нейробиологии и медицины. Стабильный рост числа ишемических заболеваний головного мозга во всем мире требует поиска новых эффективных способов коррекции негативных последствий гипоксии, являющейся одним из ключевых факторов ишемического повреждения. Среди эндогенных веществ, способных контролировать уровень метаболизма клетки в условиях сниженного уровня кислорода, выделяют нейротрофический фактор головного мозга. Данный нейротрофин обеспечивает не только рост и развитие головного мозга в эмбриогенезе, но и образование и функционирование нейронных сетей в раннем постнатальном периоде. Более того, недавними исследованиями показана возможность модулирования нейротрофическим фактором синаптической передачи головного мозга в постнатальном периоде. В связи с вышесказанным, цель и задачи диссертационной работы Татьяны Александровны является весьма актуальными, а работа посвящена важной проблеме современной физиологии.

Новизна исследования и полученных результатов

Новизна исследования не вызывает сомнений. Диссертация содержит новые сведения о действии нейротрофического фактора головного мозга на функциональную нейрональную сетевую активность. В диссертации Сахарновой Т.А. впервые проведено комплексное исследование влияния нейротрофического фактора головного мозга на спонтанную биоэлектрическую активность нейронных сетей культур диссоциированных клеток гиппокампа на разных этапах развития *in vitro* с использованием современных методов электрофизиологии. Выявлен дозозависимый нейротропный эффект нейротрофина на показатели функциональной биоэлектрической активности нейронных сетей *in vitro*. Кроме того, на модели острой гипоксии *in vitro* впервые показано антигипоксическое действие нейротрофического фактора головного мозга при его превентивном применении, выражающееся в снижении гибели нейронов в культурах

диссоциированных клеток гиппокампа и нормализации спонтанной биоэлектрической активности нейронов в составе сети после гипоксии/реоксигенации. Антигипоксическое действие нейротрофического фактора головного мозга, выявленное на клеточном уровне *in vitro*, подтверждено при моделировании острой гипобарической гипоксии *in vivo*. В диссертационной работе Сахарновой Т.А. впервые показано, что превентивное интраназальное введение нейротрофина увеличивает выживаемость животных в экстремальных условиях, а также способствует сохранению следов долговременной пространственной памяти в постгипоксическом периоде.

Оценка достоверности результатов и выводов диссертационного исследования

Диссертационная работа Сахарновой Т.А. носит комплексный характер и выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных физиологических методов исследований. Полученный объем экспериментальных данных был корректно математически и статистически обработан, тем самым позволил автору провести четкий анализ и интерпретацию данных, а также сформулировать корректные, наукоемкие положения, заключения и выводы.

Ценность для науки и практики

Научная значимость выполненной диссертационной работы заключается в полученных автором комплексных данных о воздействии нейротрофического фактора головного мозга на функциональную активность нейронных сетей при моделировании острой гипоксии. Также автором выявлены молекулярные механизмы защитного действия данного нейротрофина. Научные исследования, проведенные Сахарновой Т.А., имеют существенное значение не только для фундаментальной физиологии, но и для решения целого спектра прикладных задач. Так, полученные данные

свидетельствуют об увеличении устойчивости животных к экстремальным условиям острой гипобарической гипоксии при превентивном введении нейротрофического фактора головного мозга. Автором показано, что превентивное введение нейротрофина способствует сохранению мнестических функций (долговременной памяти, стратегии поиска цели) в постгипоксический период. Более того, использование мультиэлектродных систем позволило исследовать функциональную сетевую активность в условиях хронического эксперимента и оценить вклад нейротрофического фактора головного мозга в реорганизацию нейронных сетей как в процессе развития, так и в постгипоксический период. Данная экспериментальная модель является с одной стороны универсальной, а другой инновационной для фармакологического скрининга различных веществ.

Результаты исследования можно рекомендовать для внедрения в учебный процесс при изучении физиологии ЦНС и высшей нервной деятельности.

Оценка содержания выполненной работы в соответствии с требованиями ВАК

Исследование выполнено на базе государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Диссертационная работа построена по традиционной схеме, изложена на 140 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Результаты данных проиллюстрированы 4 таблицами и 28 рисунками. Список литературы включает в себя 29 отечественных и 163 зарубежных источника.

Во введении диссертационной работы Сахарновой Т.А. представлена актуальность рассматриваемой научной проблемы, на основе которой автором были логично сформулированы цель и задачи исследования.

Первая глава диссертационной работы является обзором отечественной и зарубежной научной литературы за последние 10 лет, в котором отражены современные достижения и существующие проблемы в области изучения механизмов действия нейротрофического фактора головного мозга на функционирование центральной нервной системы и его роли в антигипоксической и нейропротекторной системе защиты нервных клеток от гипоксического повреждения. Проведен анализ целого ряда публикаций, раскрывающих значимость данной проблемы и обоснованность выполнения целей и задач диссертационного исследования.

Вторая глава диссертационной работы «Материалы и методы исследования» содержит подробную информацию о методиках, использованных автором для достижения поставленных целей и задач. В своей работе Сахарнова Т.А. использовала большой объем экспериментального материала (более 160 культур диссоциированных клеток гиппокампа и 58 животных для исследований *in vivo*) с применением современных физиологических методов и подходов, широко используемых мировым научным сообществом.

Изложенные в третьей главе диссертационной работы полученные результаты исследования наглядно продемонстрированы целым рядом таблиц и рисунков. Заключение содержит краткое резюме по основным этапам и результатам проведенных исследований. Выводы четко сформулированы, логично отражают содержание диссертации и обоснованность применения полученных автором результатов для проведения дальнейших исследований антигипоксического и нейропротекторного действия BDNF с целью разработки новых терапевтических подходов к коррекции ишемических процессов в нервной ткани. В целом работа написана грамотным языком и понятна для восприятия.

Результаты диссертационного исследования достаточно широко представлены на научных конференциях. Апробация проводилась на X

сессии молодых ученых и студентов «Современные решения актуальных научных проблем в медицине» (Н.Новгород, 2011), Седьмом международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, 2011), Всероссийской молодежной конференции – школы «Нейробиология интегративных функций мозга» (Санкт-Петербург, 2011), Восьмом международном форуме по нейронауке FENS 2012 (Испания, Барселона, 2012), IV Съезде биофизиков России (Н.Новгород, 2012), IV Международном симпозиуме Topical Problems of Biophotonics - 2013 (Н.Новгород, 2013), XXII Съезде физиологического общества им. И.П. Павлова (Волгоград, 2013), Восьмом международном симпозиуме по нейропротекции и нейровосстановлению (Германия, Магдебург, 2014), Международной научной школе «Горизонты современной нейронауки» (Н.Новгород, 2014), Международном конгрессе по нейронаукам (Красноярск, 2014), Девятом международном форуме по нейронауке FENS 2014 (Италия, Милан, 2014), Десятом международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, 2014), Симпозиуме «Новейшие методы клеточных технологий в медицине» (Новосибирск, 2014).

По теме диссертационного исследования опубликовано 27 печатных работ, в том числе 8 статей в ведущих периодических отечественных изданиях.

Основные положения диссертации достаточно полно отражены в тексте автореферата. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК. Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Сахарновой Татьяны Александровны на тему «Нейротропное и антигипоксическое действие нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) *in vivo* и *in vitro*» является научно-квалификационной работой, выполненной на актуальную тему и имеет существенное значение для фундаментальной и прикладной физиологии, что соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке

присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Сахарновой Татьяны Александровны обсужден и одобрен на заседании межкафедрального совещания факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» «_27_» января 2015 года, протокол №_1_.

Доктор медицинских наук, профессор,
Заведующий кафедрой фармакологии
Факультета фундаментальной медицины
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»

Медведев Олег Стефанович

Адрес: 119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, д.31, корп.5,
тел.: 8(495) 932 98 32, e-mail: oleg.omedvedev@gmail.com

Подпись проф. Медведева О.С. заверяю,
Декан ФФМ ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова,
Академик РАН



Ткачук Всеволод Арсеньевич