

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Куликова Алексея Андреевича  
«Структурная реорганизация гиппокампа и нижних бугров четверохолмия  
при эпилептогенезе у крыс линии Крушинского-Молодкиной»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук  
по специальности 1.5.5. – физиология человека и животных

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Изучение механизмов формирования эпилептогенеза и разработка методов профилактики данного состояния является актуальным на протяжении многих лет, поскольку число людей, страдающих различными формами эпилепсии, не снижается. Ввиду высокой социальной значимости и широкой распространенности этой нозологии, особо важно раннее выявление факторов, провоцирующих развитие, учащение или рецидив приступов.

В последние годы стало понятно, что при эпилепсии происходит нарушение нейромедиаторной передачи, наблюдается перестройка нейрональных сетей и структурные повреждения различных отделов мозга, в том числе, гиппокампа, который обеспечивает гармоничное соотношение тормозных и возбудимых процессов в головном мозге. Необходимо отметить, что при эпилепсии в гиппокампе нарушаются оба типа торможения, а также меняется функциональная активность тормозных нейронов, которые благодаря наличию широких аксональных связей способны приводить к выраженной синхронизации и пейсмекерной активности больших групп нейронов. Более того, важнейшим патофизиологическим механизмом при эпилептогенезе является аксональный спрутинг волокон мшистого эпителия, поскольку он является «возбудимым». Однако онтогенетические аспекты данного вопроса до сих пор не изучены. Поэтому исследование А.А. Куликова, посвященное изучению морфофункциональных особенностей развития дорсального гиппокампа и нижних бугров четверохолмия в ходе формирования рефлекторной эпилепсии и патологических процессов, происходящих в этих структурах в

результате моделирования височной эпилепсии, является актуальным и представляет существенный интерес с научной и практической точки зрения.

### **Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы**

Автором впервые проведено детальное изучение морфофункциональных особенностей развития дорсального гиппокампа и нижних бугров четверохолмия в ходе формирования рефлекторной эпилепсии и патологических процессов, происходящих в этих структурах в результате моделирования височной эпилепсии. Впервые было установлено, что у крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ) в ходе формирования рефлекторной эпилепсии наблюдается задержка развития нижних бугров четверохолмия и дорсального гиппокампа по сравнению с крысами линии Вистар, и на протяжении онтогенетического развития наблюдается абберрантная миграция дифференцированных гранулярных клеток в хилус. На основании экспериментов *in vivo* с использованием современных методов впервые продемонстрировано, что аудиогенный киндлинг стимулирует абберрантный нейрогенез и приводит к перестройкам нейрональной сети гиппокампа, а в ходе формирования пост-тонических судорог наблюдается устойчивая нейродегенерация гиппокампа. Впервые показана возможность использования блокатора белка р53 пифитрин- $\alpha$  для коррекции нарушений структуры гиппокампа при эпилепсии.

В целом, результаты работы существенно уточняют и расширяют представления о механизме формирования эпилептогенеза; демонстрируют включение в этот процесс абберрантного нейрогенеза и гиперактивации р53.

Все вышесказанное свидетельствует о несомненной практической и теоретической значимости и ценности полученных результатов, их высокой востребованности как научным сообществом, так и практикующими врачами.

### **Степень обоснованности научных положений и выводов**

Сформулированные автором положения, выносимые на защиту, и выводы соответствуют данным, представленным в работе. Экспериментальный материал диссертации базируется на выборке большого объема, выбор модельных объектов автором хорошо обоснован, план экспериментов соответствует задачам. Основу методологии составили адекватные методологические принципы. Все выявленные закономерности являются результатом корректного анализа данных с использованием широкого набора методов математической статистики. По теме диссертационного исследования Алексеем Андреевичем Куликовым опубликовано 25 работ, в том числе 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для размещения материалов кандидатских диссертаций, остальные – тезисы докладов и другие печатные материалы.

### **Структура и оформление работы**

Диссертационная работа А.А. Куликова построена по общепринятому плану и состоит из разделов: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, описание собственных результатов, обсуждение результатов, заключение, выводы, список литературы, включающий 256 источников. Работа изложена на 156 страницах машинописного текста, результаты проиллюстрированы 64 рисунками и 2 таблицами. Основные положения диссертации полностью отражены в 25 публикациях, в том числе в 6 статьях в журналах списка ВАК. Материалы были широко представлены автором на конференциях и съездах различного уровня. Диссертационная работа в целом хорошо оформлена и отредактирована.

В разделе «Введение» обоснованы актуальность проведенного исследования, сформулированы цель и задачи, научная новизна, практическая и научная значимость полученных результатов, приведены положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы А.А. Куликов анализирует весь спектр данных, имеющихся по изучаемой проблеме. Автор последовательно излагает материал, касающийся моделирования эпилепсии, роли нижних бугров четверохолмия в реализации эпилептического статуса. Подробно разбирает механизмы включения нейрогенеза, апоптоза и аутофагии в патологический процесс при эпилепсии. Необходимо отметить хороший стиль изложения материала, однако, были обнаружены некоторые стилистические неточности. Например, встречаются следующие неудачные выражения: «нейрогенез как мишень», «рак человека», «экспрессия белка», «сильный звук» и т.п.

В главе, посвященной описанию объектов, материалов и методов, представлено описание экспериментальных моделей, схем экспериментов, приведено подробное описание методов анализа поведения животных, биохимических методик. Однако было бы целесообразно п. 2.1. дополнить графическими схемами экспериментов и методы математической статистики выделить в отдельный пункт.

Раздел, посвященный описанию собственных результатов, разбит на три подглавы, в которых автор приводит результаты, свидетельствующие о том, что в дорсальном гиппокампе и в нижних буграх четверохолмия крыс линии КМ в ходе формирования рефлекторной эпилепсии в первые месяцы жизни, несмотря на повышенный уровень апоптоза, пролиферации и дифференцировки нейронов, наблюдается меньшее число клеток, чем у крыс линии Вистар. А.А. Куликов доказывает включение в процесс развития у крыс линии КМ повышенной аберрантной миграции вновь образованных клеток в хилус и их дифференцировку по глутаматергическому типу, усиливающееся при аудиогенном киндлинге. Особой ценностью для экспериментальной медицины обладают данные, доказывающие вовлечение белка p53 в патогенез эпилепсии.

В главе «Обсуждение результатов» А.А. Куликов представляет краткую характеристику работы, сопоставляет результаты собственных исследований с данными других авторов, подводит итоги проделанной

работы, тем самым создается основа для формулирования выводов по диссертационному исследованию.

В «Заключении» автор приводит обобщающие схемы, демонстрирующие связь задержки развития нижних бугров четверохолмия и гиппокампа с повышением судорожной готовности.

Выводы соответствуют цели исследования и поставленным задачам, полностью отражают результаты работы. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационного исследования.

Таким образом, диссертационная работа Алексея Андреевича Куликова написана хорошим научным языком и не вызывает замечаний по форме и содержанию; научные положения и выводы обоснованы и логично вытекают из результатов; статистическая обработка данных выполнена корректно.

По итогам ознакомления с диссертацией возникло несколько **вопросов**, которые не снижают ее ценности, обоснованности и значимости, а носят лишь уточняющий характер:

1. Чем определяется восприимчивость крыс КМ к аудиогенным припадкам? Можно ли разработать диагностический тест, позволяющий выявить восприимчивость и/или устойчивость?
2. Какие поведенческие тесты могут позволить выявить обнаруженные структурные нарушения у крыс КМ?
3. Показано ли нарушение миелинизации у крыс КМ? Какова возможная роль задержки миелинизации в формировании восприимчивости к аудиогенным припадкам?
4. Является ли белок NeuN «абсолютным» нейромаркером?

Указанные вопросы не снижают общей положительной оценки рецензируемого труда.

### **Заключение**

Диссертационная работа Алексея Андреевича Куликова на тему: «Структурная реорганизация гиппокампа и нижних бугров четверохолмия при эпилептогенезе у крыс линии Крушинского-Молодкиной»,

представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных, выполненная под руководством доктора биологических наук Елены Валерьевны Черниговской, является законченной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой раскрыты новые звенья механизма формирования эпилептогенеза, что имеет важное значение для физиологии и медицины.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа А.А. Куликова полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013.г. № 842 (в действующей редакции), а ее автор, Алексей Андреевич Куликова, заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – физиология человека и животных.

Официальный оппонент:

Марина Николаевна Карпенко

доктор биологических наук,

заведующий Лабораторией нейрохимии

Физиологического отдела им. И.П. Павлова

Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Институт экспериментальной медицины»

Тел. +79216534852, e-mail: mnkarpenko@mail.ru

13.09.23

Почтовый адрес: 197022, г. Санкт-Петербург,

Ул. Академика Павлова, д.12

Подпись *Карпенко М.Н.*  
 Ведущий специалист



*Егорова О.А.*