

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Лизуновой Натальи Владимировны

на тему: «ОПТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ ИНСУЛЬТА:

КОРТИКАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ

ИЗМЕНЕНИЯ В МОДЕЛИ ФОТОТРОМБОЗА У МЫШЕЙ»,

по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных»

Актуальность темы исследования и научная новизна работы

Диссертация Н.В. Лизуновой посвящена разработке и применению относительно нового подхода к изучению активности коры мозга у лабораторных животных — метода широкопольной оптической нейровизуализации (ШОН). Основная цель исследования заключается в оценке возможностей метода для изучения последствий фотоиндуцированной ишемии. В результате выполнения работы Наталья Владимировна предложила комплекс критериев для анализа тяжести инсульта и расширения понимания изменений в функционировании кортикальных нейронных сетей.

ШОН позволяет регистрировать нейрональную активность и гемодинамические изменения, обеспечивая изучение нейроваскулярного сопряжения. Уникальной особенностью работы стало создание и внедрение программы для автоматизации анализа данных ШОН, что значительно повышает точность и скорость обработки информации. В программе реализованы алгоритмы устранения шумов, коррекции флуоресценции на основе регрессии гемодинамического сигнала, выравнивания изображений мозга по анатомическим точкам и применения модифицированного закона Бугера-Ламберта-Бэра для оценки концентраций гемоглобина.

Структура и содержание диссертации

Работа изложена на 163 страницах, проиллюстрирована 101 рисунком и включает 190 источников литературы. Она состоит из традиционных разделов и демонстрирует высокий уровень владения Лизуновой Н.В.

современными методами и аналитическими инструментами. Результаты работы подтверждают перспективность ШОН как мощного инструмента для изучения инсульта и нейропластичности.

Во введении обосновывается актуальность и значимость работы, приводятся аргументы в пользу фундаментальной и прикладной важности исследования, цель и задачи логично сформулированы. В обзоре литературы автор последовательно описывает современные подходы для исследования активности головного мозга, акцентируя внимание на оптических подходах, в частности на методе ШОН. Особо внимание уделено существующим подходам к анализу данных ШОН. Последняя часть обзора посвящена инсульту, его экспериментальным моделям и имеющимся данным о применении ШОН для изучения инсульта. Материалы и методы описаны достаточно подробно. Результаты и обсуждение объединены в единый раздел. Экспериментальные данные богато иллюстрированы.

Эксперименты показали, что острый инсульт приводит к выраженным изменениям нейроваскулярного сопряжения и функциональной связности в мозге, которые частично восстанавливаются через семь дней. Анализ локальных и глобальных изменений связности продемонстрировал перестройки нейронных сетей, включая компенсаторное усиление активности в симметричных зонах противоположного полушария. Эти результаты свидетельствуют о высокой чувствительности метода ШОН к динамическим изменениям в мозге после инсульта и его перспективности для изучения нейропластичности.

Данные ШОН, включая корреляцию между амплитудой кальциевого и гемодинамического отклика, позволили выявить взаимосвязь между тяжестью инсульта, степенью нарушения нейроваскулярного сопряжения и размерами поражения, подтверждая возможность использования метода для оценки патологических изменений в динамике. Полученные параметры, такие как локализация в коре отклика на стимуляцию, показатели

функциональной и межполушарной связности, оказались стабильными для мониторинга восстановления функций мозга. Выводы соответствуют поставленным задачам.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность

Обоснованность научных выводов подкреплена использованием современных подходов анализа активности мозга, наряду с классическими методами оценки тяжести инсульта у лабораторных животных. В работе использованы современные подходы для анализа данных, а также адекватные статистические тесты. Выводы подтверждены в независимых экспериментах, а также использованием разных подходов для оценки одних и тех же физиологических свойств, например, оценка нейроваскулярного сопряжения по ответу в соматосенсорной коре на сенсорный стимул, а также по оценке взаимной корреляции спонтанного сигнала.

Замечания по диссертационной работе

- Цель работы формулируется как необходимость «сформировать критерии для оценки морфофункциональных изменений коры», однако, хотя они и обсуждаются в разделе «Заключение», в разделе «Выводы» эти критерии не названы в явном виде, что было бы правильно сделать.
- Для оценки функциональной связанности было бы лучше использовать не коэффициент корреляции Пирсона, а взаимную информацию и другие теоретико-информационные параметры, например энтропию переноса, как более гибкие и позволяющие выявлять нелинейные взаимодействия
- Для выделения областей ответа можно было бы предложить использовать метод активных контуров, например, алгоритм Chan-Vese вместо использования глобального порога

- В обзоре литературы в контексте нейроваскулярного сопряжения имело бы смысл упомянуть и о вазоконстрикторных метаболитах арахидоновой кислоты, например 20-НЕТЕ.

- В работе есть незначительное количество опечаток, существует небольшая терминологическая путаница, например, одновременно используются термины «округлость» и «циркулярность», также некоторые термины приведены неправильно, например «промоутер» вместо «промотор»

Вопросы по диссертации

Может ли метод широкопольной флуоресцентной микроскопии и разработанные соискателем алгоритмы быть применен к использованию других белковых сенсоров, например на H₂O₂ (HyPer), чтобы визуализировать продукцию активных форм кислорода в ишемической зоне и пenumбре или iGluSniffer для оценки растекания глутамата in vivo?

Заключение

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация Лизуновой Натальи Владимировны «Оптический подход к изучению инсульта: кортикальная активность и гемодинамические изменения в модели фототромбоза у мышей» отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М. В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.5 «Физиология человека и животных» (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М. В. Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук,

на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Лизунова Наталья Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных»

Официальный оппонент:

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник
кафедры биофизики
биологического факультета
ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В.Ломоносова»

Браже Алексей Рудольфович

_____ 2024 г.

Контактные данные:

тел.: e-mail: Специальность, по которой
официальным оппонентом защищена диссертация:
03.00.02 - «Биофизика»

5.12.2024

Адрес места работы:

119234 Ленинские горы, д.1. стр 24
ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В.Ломоносова», биологический

Подпись к.б.н. Браже А.Р. заверяю

_____ 2024 г.