

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Тяглик Алисы Борисовны «Роль метаболической активности и морфологической пластичности астроцитов в мозге», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.24. – Нейробиология

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа А.Б. Тяглик посвящена изучению пластичности клеток астроглии, в том числе в контексте их структурной изменчивости и метаболической активности, во многом определяющих эффективность синаптической передачи, регуляции микроциркуляции и проницаемости гематоэнцефалического барьера, реализации механизмов иммунной защиты в центральной нервной системе. В последние годы фокус исследований пластичности головного мозга во многом сместился от изучения клеток нейрональной природы к исследованию межклеточной коммуникации и внутриклеточной сигнальной трансдукции в клетках глии. Это связано с получением значительного объема экспериментальных данных о вкладе глиальных клеток в поддержание функциональной активности головного мозга в физиологических и патологических условиях. Вместе с тем, с учетом дефицита имеющихся в распоряжении исследователей методов регистрации метаболической пластичности клеток глии *in vivo*, а также необходимости расшифровки вклада митохондрий этих клеток в достижение ими функциональной компетентности, исследования, ориентированные на разработку и валидацию новых методов оценки пластического потенциала глии, имеют большое теоретическое и практическое значение.

Диссертационная работа А.Б. Тяглик выполнена с целью выявления морфологических и метаболических особенностей в астроцитах головного мозга мышей *in vivo* в состоянии покоя и при различных физиологических нагрузках, что является актуальным и перспективным направлением для дальнейшего развития нейробиологии.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов

В работе представлены оригинальные новые данные о регуляции пластичности клеток астроглиальной природы в головном мозге экспериментальных животных *in vivo*. Эти результаты уточняют и детализируют существующие представления о физиологии и биохимии астроцитов, дают новые подходы к их изучению, конкретизируют роль астроглии в регуляции синаптической активности нейронов в (пато)физиологических условиях.

Наиболее значимыми и интересными можно считать следующие результаты, полученные А.Б. Тяглик: а) разработка метода микроспектроскопии комбинационного рассеяния для оценки редокс-статуса клеток нейрональной и астроглиальной природы *in vivo*, а также уровня локальной оксигенации в нейроваскулярной единице в активных регионах головного мозга; б) особенности организации электрон-транспортной цепи митохондрий нейронов и астроцитов: разобщенной в астроцитах vs кластеризованной в нейронах, что приводит к различной эффективности переноса электронов и продукции энергии; в) доказательство преимущественного вклада венул, но не артериол в нейроваскулярной единице головного мозга в развитие функциональной гиперемии в активном регионе головного мозга, а также подтверждение роли метаболической активации астроцитов в механизмах глиоваскулярного контроля; г) преимущественный вклад митохондрий астроцитов в изменение редокс-статуса клеток нейроваскулярной единицы головного мозга по сравнению с нейронами, с вероятной сигнальной функцией генерируемых активных форм кислорода в контексте нейрон-астроглиального сопряжения; д) сравнительный анализ митохондриальной сети нейронов и астроцитов в активных регионах головного мозга, выполненный с использованием нейросетевого подхода к анализу изображений; е) различная чувствительность митохондрий нейронов и астроцитов к действию глюкозы (острая гипергликемия), способствующая

нарастанию продукции активных форм кислорода в нейронах, но не в клетках астроглии; ж) различная чувствительность митохондрий нейронов и астроцитов к действию липидов (хроническая гиперлипидемия), способствующая нарастанию продукции активных форм кислорода в астроцитах, но не в нейронах; з) наличие особенностей морфологии, белкового, липидного состава и редокс-статуса концевых ножек астроцитов по сравнению с телами этих клеток, вклад белка эзрина в механизмы компактизации тонких отростков астроцитов.

Все полученные результаты соответствуют мировому уровню исследований и существенно расширяют представления о структурно-функциональных характеристиках и пластичности астроглии.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, представленных в работе А.Б. Тяглик, обусловлены следующими аспектами: а) выполнение исследований с использованием широкого спектра современных методов нейробиологии, нейрохимии, биофизики, молекулярной биологии, анализа данных; б) сопоставление результатов, полученных разными методами, для идентификации ключевых характеристик, связанных с метаболической и функциональной активностью клеток *in vivo*; в) корректное и глубокое обсуждение полученных результатов с использованием современных литературных данных.

Результаты исследований представлены на 3 международных конференциях. Автором опубликованы 4 статьи (в журналах, реферируемых в базах данных Web of Science/Scopus), в которых полно отражены основные результаты исследования.

Таким образом, диссертация содержит новые результаты, которые получены с использованием современных, в том числе оригинальных,

методов, корректно проанализированы и в полной мере представлены научному сообществу.

Значимость выводов и рекомендаций для науки и практики

Теоретическая значимость выполненного исследования связана с получением новых данных, раскрывающих механизмы участия астроцитов в регуляции пластичности головного мозга, вклад особенностей энергопродукции в клетках нейрональной и астроглиальной природы в обеспечение эффективной синаптической передачи и локальной микроциркуляции в нейроваскулярной единице в активных регионах головного мозга.

Практическая значимость выполненной работы связана с разработкой нового метода регистрации метаболической пластичности клеток головного мозга *in vivo* с использованием микроспектроскопии комбинационного рассеяния.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Полученные результаты могут быть рекомендованы к применению в нейробиологии (при изучении механизмов пластичности мозга, вклада клеток глии в регуляцию работы нейроваскулярной единицы головного мозга, в том числе при заболеваниях центральной нервной системы), в нейрофармакологии (при оценке эффектов фармакологических препаратов на метаболический статус клеток нейрональной и глиальной природы), а также в высшем образовании в области медицины и биологии. Все указанные направления использования результатов диссертационного исследования А.Б. Тяглик могут быть реализованы в образовательных учреждениях и научных центрах Российской Федерации.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация изложена на 157 страницах текста, включает 56 рисунков, 4 таблицы. Диссертация оформлена по классической схеме,

написана хорошим академическим языком, содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, выводы, список процитированной литературы (192 источника).

Во «Введении» автором обоснованы актуальность и степень разработанности темы, цель и задачи исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту, научная новизна, методология работы, представлены данные о теоретической и практической значимости результатов, охарактеризован уровень их обсуждения и опубликования, обозначен личный вклад автора.

В «Обзоре литературы» автором представлен глубокий анализ современных данных по проблематике работы, в частности, по методам регистрации и особенностям метаболизма и энергопродукции в астроцитах, оценке вклада их морфологических изменений, митохондриальной активности и динамики в поддержание эффективной синаптической передачи в нейронах, регуляции редокс-статуса клеток глии.

В главе «Материалы и методы» подробно и последовательно охарактеризованы все использованные методы и протоколы. Несомненным достоинством работы является удачное сочетание различных методических подходов к решению поставленных задач (в парадигме «от молекулы – к поведению»), что нашло свое отражение и в логичном изложении методологии в указанном разделе диссертации.

В главе «Результаты и обсуждение» представлены данные, полученные в ходе выполнения диссертации. Этот раздел работы отлично проиллюстрирован, все рисунки отражают как подходы к получению того или иного научного результата, так и данные, полученные при применении широкого спектра методов. Характер изложения результатов, уровень анализа данных, представленные в этом разделе, описание гипотез, возникающих у автора по ходу выполнения работы и получившие экспериментальную проверку, свидетельствуют о том, что автор

диссертации является сложившимся исследователем с очевидными аналитическими способностями.

В главе «Заключение» в конкретной форме резюмируются полученные результаты, представлена итоговая схема, характеризующая метаболические особенности нейронов и астроцитов в различных условиях их функционирования.

По результатам работы сформулированы 6 выводов.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации, он хорошо иллюстрирован, изложен логично, отражает все ключевые разделы диссертации.

Общие вопросы и замечания по работе

Диссертация А.Б. Тяглик производит позитивное и целостное впечатление, однако при знакомстве с работой возникли следующие замечания и комментарии:

1. В «Обзоре литературы» присутствует лишь 1 рисунок, полагаю, что этот раздел диссертации существенно выиграл бы от нескольких рисунков или таблиц, резюмирующих современные представления о метаболической пластичности астроцитов, их участии в нейрон-глиальных взаимодействиях.
2. В тексте диссертации не указано общее количество животных и их распределение по группам при выполнении каждого из протоколов исследования.
3. В положении 2, выносимом на защиту, как и в выводе 5, присутствует упоминание об NO-синтезирующей активности астроцитов, однако это носит предположительный характер, так как прямого определения продукции NO клетками не выполнялось.
4. В тексте диссертации присутствуют единичные стилистические, грамматические ошибки.

Однако все указанные замечания не влияют на общее, сугубо

положительное впечатление от диссертации. В порядке научной дискуссии хотелось бы задать автору **следующие вопросы:**

1. Каковы, по мнению, автора, причины отсутствия зависимости параметров работы электрон-транспортной цепи митохондрий в нейронах и астроцитах от морфологических характеристик их митохондриальной сети?
2. Насколько корректно экстраполировать данные, полученные автором о влиянии глюкозы (острая гипергликемия) на митохондриальную активность нейронов и астроглии, на эффекты хронической гипергликемии, например, при инсулинорезистентности?
3. Какие ограничения применения разработанного метода КР микроспектроскопии являются значимыми для его использования в изучении физиологии головного мозга *in vivo*?
4. Какие, по мнению автора, наиболее перспективные направления дальнейших исследований в области биологии астроглии могут быть сформулированы с учетом результатов работы?

Заключение

Диссертация Тяглик Алисы Борисовны «Роль метаболической активности и морфологической пластичности астроцитов в мозге», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.24. – Нейробиология, является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной с помощью современных методов и решающей важную научную задачу нейробиологии – изучение функциональной активности, структурной и метаболической пластичности клеток астроглии в головном мозге. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.24. - Нейробиология (по биологическим наукам), в частности, таким ее направлениям, как нейроглия, среда, окружающая нейроны, механизмы нейро-глиальных взаимодействий,

межклеточная передача сигнала, молекулярные механизмы межклеточной коммуникации, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова». Диссертационное исследование оформлено 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 Тяглик Алиса Борисовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.24. - Нейробиология.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник и заведующий лабораторией нейробиологии и тканевой инженерии, заместитель директора Института мозга федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский центр неврологии и нейронаук», доктор медицинских наук,

профессор, член-корреспондент РАН

Салмина Алла Борисовна

Контактные данные:

Тел. ; E-mail:

3.3.3 – патологическая физиология

Адрес места работы:

Россия, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.80,

ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук»,

Институт мозга, лаборатория нейробиологии и тканевой инженерии,

Тел.: +7(495)9170999, e-mail:

Подпись доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Салминой А.Б. удостоверяю:

Учёный секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский центр неврологии и нейро наук», старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук

« 10 » ноября 2025 г.