

УТВЕРЖДАЮ
Проректор – начальник
Управления научной политики
и организации научных исследований
МГУ имени М.В. Ломоносова
А.А. Федянин



11 2019 года

**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ
на диссертационную работу
ЛЕБЕДЕВОЙ-ГЕОРГИЕВСКОЙ Ксении Борисовны**

**«ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИЙ ЦНС МЕЛКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ
ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ РАДИАЦИОННЫХ И ГРАВИТАЦИОННЫХ
ФАКТОРОВ»,**

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по
специальности 03.03.13 (физиология)

Диссертационная работа К.Б. Лебедевой–Георгиевской посвящена анализу влияния на ЦНС грызунов факторов космического полета – ионизирующей радиации и модуляции гравитационных показателей. В работе проанализированы изменения поведения, нейрохимических показателей, а также проведен анализ экспрессии ряда важных для ЦНС генов после указанных воздействий. Важность подобного исследования заключается в формировании знаний об угрозах дальних космических полет. Известно, что факторы, воздействующие на человека в таких условиях, сильно отличаются от таковых (уже достаточно известных) при околоземных экспедициях. Существующие в литературе сведения о рисках космических полетов касаются, главным образом, влияния ионизирующего излучения на канцерогенез, сердечно-сосудистую

ИМБН

Вход. №

08/2647

от 25.11.2019

систему, зрение (катаракта) и др. Это значит, что выполнение данной работы важно как начало исследований другой категории – анализа влияния на организм галактических космических лучей в аспекте возможных изменений в когнитивных и психо-эмоциональных показателей работы мозга. Опасность факторов космического полета (действующего в сочетании с измененной гравитацией) рассматривается как основная в аспекте обеспечения безопасности экспедиций в дальний космос. Это значит, что исследование К.Б. Лебедевой–Георгиевской весьма актуально и практически важно.

Поскольку моделирование невесомости в наземных условиях технически сложно, важная информация может быть получена при имитации ее некоторых эффектов, таких как гипокинезия, гиподинамия и изменения в перераспределении жидкостей в организме животного (в частности, при антиортостатическом вывешивании). Такие данные были получены в рецензируемой диссертации.

Очевидно, что для оценки эффектов ионизирующего излучения необходимо проведение экспериментов на лабораторных моделях, позволяющих увидеть возможные последствия для работы ЦНС млекопитающего действия ионизирующей радиации, измененных условий действия силы тяжести, а также их сочетанного воздействия.

Целью работы было выявление нейробиологических эффектов воздействия ионизирующих излучений и измененной гравитации, моделирующих факторы межпланетного полета, при их изолированном и синхронном воздействии на молекулярные, нейрохимические и интегративные процессы в ЦНС лабораторных крыс и мышей. Конкретными задачами работы, соответственно, были: 1) изучить воздействие ионизирующих излучений (с различными значениями линейной передачи энергии) на поведение животных, нейрохимические процессы и особенности экспрессии ряда нейрогенов; 2) исследовать нейробиологические эффекты синхронного комбинированного воздействия моделируемой невесомости и ионизирующих излучений при воздействиях разной длительности.

Научно-практическая значимость работы трудно переоценить, поскольку работа не только привлекает внимание к важности оценки риска дальних

космических полетов в экспериментах на животных, но и содержит конкретные данные, показывающие эффекты таких воздействий. Эти результаты могут служить ориентирами для проведения дальнейших исследований.

В данной диссертации впервые получен целый ряд важных для исследуемой проблемы результатов. Впервые проведено исследование эффектов воздействия на функции ЦНС излучений, входящих в состав космических лучей, причем в разных дозах и при различных условиях: это было облучение высокоэнергетическими протонами (170 Мэв на пролете и в пике Брэгга), а также ионами углерода ^{12}C (с энергией 500 Мэв/н). Впервые были исследованы нейробиологические эффекты комбинированного действия ионизирующих излучений и антиортостатического вывешивания при различных сроках воздействий. Комплексное исследование нейробиологических эффектов синхронного комбинированного действия различных видов ионизирующих излучений и моделируемой гипогравитации никогда ранее не проводилось. Подобные данные совершенно необходимы для понимания проявлений и анализа механизмов возможных нарушений функций ЦНС, а также для оценки взаимного влияния этих факторов и их относительной опасности. Эти данные могут быть использованы для оценки эргономического риска в межпланетных полетах, связанного с возможными нарушениями работоспособности и операторской деятельности космонавтов и для разработки дифференцированных подходов их профилактики и мер защиты.

Рассматривая общие аспекты проблемы, автор отмечает сложность однозначной интерпретации эффектов воздействия малых доз облучения на ЦНС человека и животных в связи с отсутствием общих стандартов, позволяющих определять экспрессию незначительных когнитивных нарушений (нередко оказывается, что дегенеративные изменения ЦНС можно выявить только после достижения этими эффектами клинически значимых порогов).

Экстраполяция результатов проведенных на сегодня экспериментов с разными воздействиями, на те негативные влияния, которые может получать человек в ходе дальних и ближних космических миссий, также встречает большие трудности - существует несоответствие в определении эквивалентных доз. Особенности

природы источников ионизирующего излучения также важная причина подобных сложностей. Сейчас нет данных об однозначном негативном влиянии ионизирующего излучения на космонавтов во время и после полета, а радиационные риски пребывания человека на околоземной орбите существенно ниже по сравнению с рисками при осуществлении межпланетных полетов.

Научно-практические проблемы, затронутые в рецензируемой работе (точнее данные экспериментальных исследований по влиянию факторов космического полета на организм млекопитающих), мало освещены в современной литературе, и данная диссертация частично восполняет этот пробел. Полученные К.Б. Лебедевой-Георгиевской данные могут быть использованы в спецкурсах по нейрофизиологии и биофизике в университетах России при подготовке специалистов по биофизике, физиологии и психологии, а также в научных лабораториях, работающих по данной тематике.

Очевидно, также, что данное исследование имеет важное теоретическое значение, поскольку работа показывает перспективность целого ряда направлений дальнейших исследований эффектов радиационных воздействий, а также показывает возможность оценивать эффекты облучения, как пополнение наших фундаментальных знаний о функции мозга в экстремальных условиях.

Четко сформулированные автором «Положения, выносимые на защиту» позволяют положительно оценить разнообразие экспериментальных приемов использованных в работе. Все пункты «Положений, выносимых на защиту» нашли отражение в представленной работе, что свидетельствует о выполнении задач, вставших перед диссертантом.

План построения диссертации К.Б. Лебедевой-Георгиевской не отличается от традиционно принятого. После «канонических» вводных разделов следует обзор литературы, затем - большая по объему глава Материалы и методы. Далее излагаются результаты экспериментов и их обсуждение. Выводы из проведенного исследования достаточно пространны, что следует отнести к недочетам работы. Список литературы насчитывает 189 источников, из них 22 – на русском языке. Работа хорошо иллюстрирована – приводятся как

гистограммы и графики, так и таблицы. В работе имеется и список использованных сокращений, который по какой-то причине помещен не в начале, а в конце текста диссертации.

Во Введении четко формулируется задача, стоявшая перед исследователем и дается краткое описание ее важности. Обзор литературы содержит 7 разделов, в каждом из которых подробно и критически рассмотрены основные сведения по работам, близким по тематике к таковой данной диссертации. Сводка литературы, занимающая 40 страниц текста, важна, представляет самостоятельный интерес и заслуживает быть опубликованной в виде отдельной статьи. Можно только заметить, что знакомство с Обзором было бы облегчено введением подзаголовков в каждом из его разделов.

Глава «Материалы и методы» - важный раздел работы, поскольку налицо сложность схемы экспериментов. Были использованы 8 поведенческих тестов, проведена оценка нейрохимических сдвигов в моноаминергических системах мозга, а также оценка уровня экспрессии РНК ряда важных нейрогенов. И эксперименты, проведенные с использованием этих методов, оценивали последствия облучения протонами на пролете, в пике Брэгга, хроническое гамма-облучение и облучение ионами радиоактивного углерода. Восприятие результатов работы облегчается тем, что автор дает таблицы-схемы проведенных серий. Это следует оценить как позитивную и важную «находку».

Разнообразие тестов, направленных на оценку поведения животных несколько усложняет восприятие результатов диссертации, а в ряде случаев требовало бы обоснования – было бы более информативно сопоставлять между собой данные одного и того же теста при разных воздействиях, поскольку воздействия различались и по своей природе, и по использованным дозам. Однако это не снижает важности полученных результатов, поскольку данная работа «прокладывает дорогу» более подробному анализу обнаруженных феноменов.

Не пересказывая содержание экспериментальной части работы, можно отметить большое число полученных принципиально новых фактов. В частности, четко выявилось усиление пассивно-оборонительного поведения животных после

облучения, а отличие от дозо-зависимого эффекта изменений когнитивных способностей, т.е. условно-рефлекторного обучения (как классическим, так и инструментальным условным рефлексам). Сложность изменений в «когнитивной сфере» у крыс выразилось даже в «псевдо-парадоксальном» более успешном обучении реакции избегания в Y-образном лабиринте после облучения дозой 1.5 Гр (что автор почему-то не связывает с усилением мотивации страха-тревоги). Интересно отметить, что при снижении уровня локомоции в тесте «открытое поле», число ошибочных реакций в Y-образном лабиринте было у облученных крыс выше, что, несомненно, отражает сложность эффектов облучения и показывает важность проведения множественных поведенческих тестов. Автор отметила, что нарушения процессов обучения были более четкими в экспериментах с облучением протонами в пике Брэгга.

Показано также, что особенностям поведения облученных животных, выявленным в этих тестах, сопутствуют достаточно сложные изменения в концентрации мозговых моноаминов и их метаболитов (выраженные более четко при облучении ионами углерода ^{12}C). Целый ряд нейрохимических показателей свидетельствует о сильных сдвигах в содержании серотонина (и дофамина), что находится в соответствии с особенностями «эмоциональной» сферы облученных животных.

Эксперименты с мышами (в которых оценивалось влияние облучения, антиортостатического вывешивания, а также вывешивания в сочетании с однократным сеансом центрифугирования) в целом дали сходные с экспериментами на крысах результаты. Оценка нейрохимических сдвигов в префронтальной коре (эти эксперименты – несомненная удача рецензируемой работы) показала изменение в этом отделе неокортекса нейрохимических показателей обмена моноаминов, что указывает на влияние использованных воздействий на важный для экспрессии когнитивных функций отдел переднего мозга.

Следует отметить, что влияние «антиортостатического вывешивания» животных на многие функции ЦНС также могут быть важнейшим фактором,

влияющим на организм, причем фактор длительности этого воздействия в этих экспериментах оказывается одним из важнейших.

В целом результаты экспериментов с комбинированным использованием облучения и «вывешивания» показали относительно больший вклад именно второго воздействия. В работе показано, что наиболее сильным был эффект от антиортостатического вывешивания в сочетании с гамма-облучением при длительности эксперимента в 30 суток. Наиболее слабым этот эффект был при 14-суточном воздействии, причем он был слабее, чем при 7-сут. воздействии. Эти особенности автор объясняет длительным формированием общего адаптационного синдрома, на разные фазы которого и приходится использованные в работе сроки тестирования. В работе показано, что характер эффектов взаимодействия двух факторов при разных условиях их комбинаций может быть как синергическим, так и антагонистическим. И это, разумеется, открывает перспективу более детального исследования этого феномена в дальнейшей работе.

Проведенные эксперименты по оценке функций ЦНС (поведение и обмен моноаминов), которые являются по своей сути «пионерскими», - это важное начало новой главы в исследованиях, связанных с проблемами дальних космических полетов, и их значение достаточно велико.

В то же время новая информация об изменениях в функциях ЦНС у мышей и крыс не исчерпывает содержания диссертации К.Т. Лебедевой-Георгиевской. В работе были получены данные об изменениях в уровне экспрессии мРНК и ключевых белков, участвующих в метаболизме моноаминов, и ряда других, важных для функции ЦНС генов. Важным и для интерпретации данных по поведению и по концентрации моноаминов оказалось резкое повышение уровня экспрессии серотонинового транспортера (SERT) в префронтальной коре после воздействия «вывешивания» и комбинированного влияния обоих факторов. Эти данные свидетельствуют, по всей видимости, о том, что изменения в «эмоциональной сфере» животных после облучения могут быть связаны именно с изменением экспрессии этого гена (и, видимо, многих других генов также) и, возможно, определять и изменения в выполнении когнитивных тестов. Обращает

на себя внимание изменения в экспрессии генов альфа-синуклеина-1 и синтаксина, что важно для дальнейших молекулярно-генетических исследований в этой области.

В соответствии с выбранной автором схемой описание полученных данных детально обсуждаются в сопоставлении с результатами экспериментов других серий опытов. Эта кропотливая работа показывает, что характер эффектов, вызываемых моделируемыми факторами космического полета, очень сложен, и на сегодня исчерпывающая интерпретация их практически невозможна. Это не снижает важности полученных автором данных и лишний раз показывает большое богатство полученного экспериментального материала. Кроме того, характер обсуждения данных диссертации в сопоставлении с мировой литературой, четко демонстрирует глубокие знания и исчерпывающее владение автором материалом работы.

Таким образом, проведенная К.Б. Лебедевой-Георгиевской экспериментальная работа, оформленная как кандидатская диссертация, является большим по объему, логичным и законченным исследованием, которое имеет важное практическое значение и весьма актуально, поскольку связано с анализом на лабораторных моделях вредных для человека факторов космического полета. Важность углубления знаний нейробиологов и биофизиков по этой проблеме тем более существенна, что сегодня такая информация высоко востребована практикой, несмотря на то, что данная проблема отнюдь не нова.

Разумеется, такое большое и многоплановое исследование не может быть свободно от недостатков. Основным недостатком, которое парадоксально можно отнести и к достоинствам работы, является некая эклектичность использования поведенческих тестов, затрудняющая сопоставление эффектов воздействий разного типа (однако эта многоплановость методических подходов позволит в будущем выбирать наиболее «информативные» тесты). Кроме того, в работе не проведено сравнения эффектов использованных воздействий на разные виды – на крыс и на мышей. К уже упомянутому выше отсутствию подзаголовков в главах диссертации следует добавить встречающиеся в тексте нечеткости. К ним

относится и собственно название работы, где вместо «мелких лабораторных животных» правильнее было бы написать либо «лабораторных грызунов», или «лабораторных крыс и мышей». К числу таких же недочетов следует отнести не всегда четкое формулирование выводов из отдельных серий экспериментов. Так, например, выражение «тенденция к прогрессированию нарушений функционирования долговременной рабочей памяти» явно нуждалось бы в редактировании. Такие выражения, как «приблизительные вклады относительно дозы общего воздействия на органы от ГКЛ приходятся на следующие...» или «снижение производительности рабочей памяти», также явно неудачны. Следует отметить неудачное использование (достаточно часто употребляющееся в русскоязычной литературе) прилагательного «нейрональный», поскольку оно есть совершенно не оправданная «калька» с английского слова «neuronal», т.е. нейронный. Непонятными оказываются и такие высказывания, как «глубокая коррекция нейрональной структуры в миндалине, гиппокампе и префронтальной коре». Стилистически неудачны такие фразы, как, например, «мышцы подвергались воздействию центрифуги». В работе непоследовательно оформлены ссылки на литературные источники - в одних случаях это полное перечисление авторов с инициалами (что, в принципе, неверно, например, Лившиц, Н.Н., Мейзеров, Е.С., Закирова, Р.М., Тихая, 1973), либо это общепринятые ссылки на фамилию автора и год. Отметим также большое число пунктуационных ошибок, хотя опечаток в работе мало. Однако эти недочеты не снижают общей весьма положительной оценки работы К.Б. Лебедевой-Георгиевской.

Знакомство с диссертацией К.Б. Лебедевой-Георгиевской показывает, что автор очень хорошо знакома с научной литературой по выбранной теме, владеет логикой планирования эксперимента, и способна к критической оценке полученных данных на основе «показаний» разных использованных в работе методов при разных физических воздействиях. Очевидно, что при выполнении работы автор проявила все качества, которые необходимы зрелому исследователю-экспериментатору.

Диссертацию К.Б. Лебедевой-Георгиевской следует квалифицировать как современное исследование, в котором содержатся принципиально новые экспериментальные данные. Основные результаты, полученные в процессе работы над диссертацией, изложены в имеющихся публикациях автора. Автореферат отражает содержание диссертации.

Изложенные выше замечания не влияют на высокую оценку работы, материал которой полностью соответствует объему кандидатской диссертации.

Сказанное позволяет заключить, что диссертационная работа на тему: «Изменение функций ЦНС мелких лабораторных животных при моделировании радиационных и гравитационных факторов », отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (т.е. критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней» от 24.09. 2013 №842), а автор ее **Лебедева-Георгиевская Ксения Борисовна**, заслуживает присуждения искомой степени по специальности 03.00.13 «Физиология».

Отзыв утвержден 6.11.2019 на заседании кафедры высшей нервной деятельности Биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, протокол № 7

Заведующий кафедрой высшей нервной деятельности
биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова
профессор



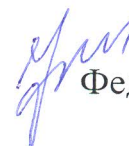
Латанов А.В.

Ведущий научный сотрудник
кафедры высшей нервной деятельности
биологического факультета МГУ, доктор биологических наук



Полетаева И.И.

Ученый секретарь кафедры высшей нервной деятельности
канд. биол. наук



Федотова И.Б.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Московский государственный университет имени
М.В. Ломоносова» г. Москва ГСП-1, Ленинские горы, д.1 телефон
8(495)9392729 info@rector.msu.ru