

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Реутова Валентина Палладиевича

на диссертационную работу Шаковой Фатимат Мухамедовны

«Механизмы дизрегуляции внутриклеточных нейропротективных систем при ишемическом повреждении головного мозга (экспериментальное исследование)»

на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности

### 3.3.3 Патологическая физиология

**Актуальность исследования.** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инсульт — это «надвигающаяся эпидемия 21 века», которая ежегодно уносит 6 млн. жизней, 5 млн. остаются инвалидами, а всего ежегодно во всем мире переносят инсульт около 15 млн. человек. Как же бороться с этим явлением? В свете последних данных, свидетельствующих о том, что 85% всех инсультов можно предотвратить, на первый план в лечении инсульта выходят стратегии профилактики этого заболевания. Риск инсульта можно существенно снизить с помощью медицинских мер, которые были доказаны во многих исследованиях, в сочетании с эффективными изменениями образа жизни. При этом практически все ученые и врачи отмечают, что глобальная модификация здоровья и образа жизни более полезна, чем лечение отдельных факторов риска. Согласно представлениям ведущих неврологов мира «людей с нулевым риском инсульта не существует» (академик РАН Пирадов М.А.), что подчеркивает важность исследуемой проблемы. Общее количество публикаций, посвященных инсульту (stroke) и размещенных в библиотеке Pubmed, превышает 400 тысяч: за время написания рецензии общее количество в указанной выше библиотеке увеличилось с 412 тыс. до 420 тыс. Имеются несколько десятков направлений исследований (приблизительно около 100), в которых имеются ссылки на эти публикации. При этом 94 – 95 тыс. источников посвящены анализу механизмов повреждений при гипоксии/ишемии и лечению ишемического инсульта. Если проанализировать основные направления исследований по инсультам, то можно обнаружить, что они совпадают с теми рекомендациями, которые увеличивают среднюю продолжительность жизни. В настоящее время известны всего лишь 3–4 доказанных фактора, которые могут сами по себе и в совокупности увеличить продолжительность жизни млекопитающих на 20–25% (в том числе и человека) – это голод, холод, антиоксиданты и регулярная физическая нагрузка. По сути дела, все эти факторы направлены на снижение оксидативного и нитрозативного стресса, уменьшение образования диоксида азота (NO<sub>2</sub>), ОН-радикалов и пероксинитритов, а вместе с ними уменьшения степени повреждения мембран митохондрий и развития в них отеков, вследствие снижения нарушений Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>– и Ca<sup>2+</sup> – гомеостаза.

Давно было отмечено, что физическая нагрузка обеспечивает энергетическую функцию митохондрий клеток тканей организма. Постоянная интеллектуальная работа является фактором, обеспечивающим эффективную работу мозга при здоровом образе жизни. Гиппократ (около 460 до н. э. – около 370 до н. э.) – древнегреческий целитель, врач и философ прожил 90 лет, И. Кант (1724–1804), не обладавший от рождения крепким здоровьем, дожил почти до 80 лет. Наши современники – академик Г.Н. Крыжановский (1912–2013) и профессор Б.И. Ходоров (1922–2014) перешагнули через 90-летний рубеж в те годы, когда средняя продолжительность жизни половины населения РФ была ниже 60-летнего пенсионного возраста. Средняя продолжительность жизни представителей творческих профессий в последние 32 года достигала продолжительности жизни известных долгожителей, проживающих в горах в условиях умеренной гипоксии, и, при постоянной физической нагрузке. Классическая музыка (особенно регулярная игра на музыкальном инструменте), изучение новых иностранных языков, подготовка лекционных курсов, а также чтение наизусть прозаических и поэтических произведений могут внести дополнительный вклад в защиту мозга от дегенеративных возрастных изменений.

Почему умеренная гипоксия и физическая нагрузка оказались именно теми факторами, которые защищают мозг от повреждений при ишемическом инсульте и увеличивают среднюю продолжительность жизни? На протяжении длительного времени этот вопрос оставался без ответа. Шакова Ф.М. дала один из возможных ответов на этот вопрос, и, уже в этом состоит несомненное достижение ее работы.

#### **Общая характеристика диссертации, её завершенность, замечания.**

Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена хорошим литературным языком на 225 страницах машинописного текста, иллюстрирована 7 таблицами, 3 рисунками в Обзоре литературы и 27 рисунками в Экспериментальной части работы. В список литературы вошли 342 работы. Из этих работ 54 статьи написаны российскими авторами и 288 статей опубликованы на английском языке.

В «Обзоре литературы» диссертант отмечает: «Многочисленные исследования патогенетических механизмов ишемического инсульта, выполненные в XXI веке, показали, что ведущая роль в развитии повреждения нейронов вызвана нарушением энергетической функции митохондрий». Это, несомненно, так, с одной стороны, если учесть, что количество сочетаний двух ключевых слов «stroke» и «mitochondria» свыше 2700 источников. Однако, с другой стороны, это количество меньше 1% (около 0.7%) от общего количества источников литературы, посвященных изучению механизмов ишемического инсульта. Поэтому тот факт, что соискатель выделила из всей совокупности данных литературы, которых около 500000, порядка 3000 наиболее актуальных источников и процитировала 342 публикации, несомненно, показывает ее умение видеть наиболее важные аспекты в сложной проблеме, выделять самое главное, и, вскрывая в ней основную суть. Однако, указывая на достоинство в работе Шаковой Ф.М., мы, оставаясь объективными, не можем не сделать замечание. Хотелось бы отметить, что только на ул. Балтийской, 8, работали и продолжают работать не менее 10 ученых, которые изучали на протяжении всей жизни сигнальные механизмы при гипоксии, в публикациях которых ключевыми словами были и есть «Glut-нейротоксичность», «митохондрии», «гипоксия», «инсульт». Эти ученые и их работы частично остались вне поля зрения соискателя. Считаю целесообразным обратить особое внимание Шаковой Ф.М. на работы этих ученых, а также на тех коллег, с которыми научный консультант Романова Галина Александровна публиковала свои статьи еще до того момента, пока Шакова Ф.М. не появилась в лаборатории. Эти ученые и их работы достойны того, чтобы их работы были процитированы в диссертации.

Кроме того, с нашей точки зрения, должна существовать преемственная связь между российскими учеными, работавшими и работающими в Институте биологической физики АН СССР/РАН, ныне Институт биофизики клетки РАН и Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Институте неврологии РАМН, Институте мозга РАМН, в корпусе «А» Биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, в Институте проблем передачи информации им. А.А. Харкевича, НИИ Общей патологии и патофизиологии, НИИ фармакологии им. В.В. Закусова и современными учеными, которых достойно представляет диссертант.

В связи с этим назову лишь некоторые работы отечественных ученых. За последние 50 лет в СССР/России были сделаны крупные открытия. Эти открытия в значительной степени изменили наши представления о митохондриях, роли янтарной кислоты в регуляции активности, как митохондрий, так и клеток. В частности, было обнаружено, что митохондрии способны к медленным флуктуирующим движениям по цитоплазме на сравнительно большие расстояния в зависимости от выполняемой клетками работы. Оказалось, что митохондрии могут существовать не только в виде единичных органелл. Они также могут организовывать митохондриальные кластеры разного размера, объединенные межмитохондриальными контактами. Кроме того, митохондрии способны формировать динамические сети с эндоплазматическим

ретикуломом и внутриклеточным скелетом. Эти работы были впервые выполнены в 70-х годах XX века в МГУ имени М.В. Ломоносова при участии Бакеевой Л.Е., Ясайтиса А.А., Ченцова Ю.С., Скулачева В.П.

Интересно отметить, что при гипоксии/ишемии улучшается визуализация шипиков дендритов и аксоно-дендритных связей (Косицын Н.С., 1976). Американские ученые Роберт Ферчготт (1916–2009), Луис Игнаро (р. 1941) и Ферид Мурад (р.1936), расшифровавшие механизм расслабления/релаксации сосудов и увеличения их объема при участии оксида азота (NO) стали Нобелевскими лауреатами по физиологии 1998 года. Советский/российский ученый Николай Степанович Косицын (1934–2020), значительно раньше со своими коллегами открывший механизм увеличения объема (улучшение визуализации) центрального звена передачи сигнала между нейронами при участии того же оксида азота так и остался «бойцом невидимого фронта».

Отдавая должное достоинствам диссертационной работы, способности диссертанта увидеть простоту в обширном и сложном материале, хотелось бы высказать пожелание, *чтобы в дальнейшем автор диссертационной работы (по возможности) более детально представлял предварительный анализ данных литературы. Такой анализ литературы, как указывалось выше, прежде всего, необходим для установления преемственной связи между работами диссертанта и теми достижениями, которые были получены его предшественниками, в том числе в институте и лаборатории.*

**Материалы и методы экспериментальных исследований.** Достоинство любой методической части диссертационной работы определяется, прежде всего, несколькими определяющими параметрами: *а)* возможностью повторить все то, о чем пишет исследователь или соискатель; *б)* количественными показателями, когда диссертант в своей работе считает все то, что можно посчитать, и, прежде всего, по возможности количественно определить те значения/показатели, которые другие исследователи или соискатели стараются представить в качественной форме. Данное экспериментальное исследование соответствует этим параметрам. Кроме того, в своей работе Шакова Ф.М. ко всем опытным экспериментальным данным представляла контрольные показатели. *В связи с этим каких-либо существенных замечаний по отношению к описанию методической части работы и достоверности данных, представленных в этой части работы, нет.*

Экспериментальный инсульт автор вызывала в результате фотохимического тромбоза сосудов коры головного мозга крысы. Для решения поставленных задач по оценке неврологических нарушений в результате ишемии, применялись современные методы исследования поведения животных (3 методики): *а)* условный рефлекс пассивного избегания; двигательную активность животных исследовали *б)* в автоматизированном «открытом поле» и *в)* водном лабиринте Морриса. С 1984 года водный лабиринт Морриса является универсальным тестом проверки когнитивных функций у подопытных грызунов. Особенно он эффективен: *а)* при оценке нарушений функций памяти и обучения; *б)* при исследовании нейродегенеративных заболеваний; и, *в)* в ходе тестирования терапевтических препаратов, направленных на улучшение когнитивных функций. Дополнительно, оценку объема поражения проводили при помощи магнитно-резонансной томографии. Кроме того, проводили морфометрическую оценку объема ишемического повреждения; а для оценки уровня экспрессии PGC-1 $\alpha$  и PGC-1 $\alpha$ -зависимых белков использовали вестерн-блот анализ; методом ИФА проводили исследование содержания в сыворотке крови белка S100b; иммуногистохимическим методом определяли содержание и внутриклеточную локализацию PGC-1 $\alpha$  в коре головного мозга; содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс (префронтальной коре, гиппокампе) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрической детекцией.

Все экспериментальные данные, полученные Шаковой Ф.М., были ею проанализированы и обработаны. Полученные в работе результаты соответствуют цели и задачам исследования, подвергнуты корректной статистической обработке. Были использованы средства статистической обработки с использованием пакета программ Статистика 7.0 (STATISTICA 7.0; Stat Soft. Inc., США). Статистически значимые различия между данными, соответствующие нормальному распределению, Шакова Ф.М. проанализировала, используя однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Статистические различия в данных, имеющих хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального, были проанализированы с использованием теста Крускала-Уоллиса с U-тестом Манна-Уитни. Критерием статистической значимости был уровень  $p < 0,05$ . Статистическую значимость различий объемов инфарктной зоны повреждения оценивали по t-критерию Стьюдента.

#### **Результаты исследования и их обсуждение в диссертационной работе.**

Известно, что уже через несколько минут после начала инсульта включается каскад патологических процессов, который включает иммунные/аутоиммунные реакции нейровоспаления на фоне сложного комплекса биохимических, нейрохимических реакций, приводящих к развитию глутаматной нейротоксичности, оксидативному и нитрозативному стрессу, снижению митохондриального мембранного потенциала и эффективности окислительного фосфорилирования. Эти процессы сопровождаются нарушением ионного гомеостаза, развитием отечности, снижением всех энергозависимых процессов, в том числе,  $Ca^{2+}$  и  $Na^+/K^+$ -АТФ-аз.

В связи с тем, что Шакова Ф.М. представила свою диссертационную работу на соискание доктора медицинских наук, то свою основную задачу она видела в том, чтобы выявить наиболее существенные звенья для осуществления нейропротекции при развитии ишемического каскада повреждения нервных клеток. Если учесть, что тяжесть ишемического поражения мозга у пациентов определяется не только качеством лечения, но также качеством их собственных внутриклеточных нейропротективных программ, то выявить причину гибели пациентов бывает очень нелегко. В настоящее время количество малоизученных вопросов патогенеза инсульта таково, что выявить устойчивое снижение экспрессии ключевых защитных внутриклеточных систем, таких как антиоксидантные ферменты, факторы слияния митохондрий, противовоспалительные факторы, о которых пишет диссертант, практически невозможно. Поэтому если что-то удастся сделать, сформулировать концепцию, которая непротиворечивым образом позволяет объяснить новые механизмы повреждения нервных клеток, то это уже большая удача. Однако, проводя свои исследования, диссертант Шакова Ф.М. подошла к исследованию причин и механизмов устойчивого и прогрессирующего дисбаланса между повреждающими и защитными системами организма. Кроме того, проводя поиск способов фармакологической коррекции, она сформулировала ряд положений, которые вынесла на защиту. Для оценки активности PGC-1 $\alpha$  наиболее адекватным специфическим подходом является определение экспрессии PGC-1 $\alpha$ -зависимых белков-маркеров митохондриогенеза: транскрипционных факторов TFAM, NRF1, каталитических субъединиц субстратного участка дыхательной цепи NDUFV2, SDHA.

Исследования, проведенные диссертантом Шаковой Ф.М., позволили показать, что 1) ишемический инсульт приводит к циклическому изменению в содержании транскрипционного коактиватора PGC-1 $\alpha$ : в раннем постишемическом периоде его содержание/уровень снижался. Однако, в дальнейшем (1-е сутки) после ишемии уровень экспрессии белков-маркеров активности PGC-1 $\alpha$  повышался, а в более поздние сроки (3–21) снижался. Такие изменения уровня транскрипционного коактиватора PGC-1 $\alpha$  – ключевого регулятора процессов биогенеза митохондрий, ангио- и синаптогенеза в коре головного мозга в разные сроки постишемического периода указывают на возможный

единый триггерный механизм дизрегуляции внутриклеточных нейропротекторных систем.

*Если учесть, что практически все показатели в живом организме участвуют в циклическом изменении своих уровней, содержания или активности, то хотелось бы услышать более подробно, как эти изменения влияют на выживаемость пациентов при ишемическом инсульте?*

Для оценки активности PGC-1 $\alpha$  наиболее адекватным специфическим подходом оценки является определение экспрессии PGC-1 $\alpha$ -зависимых белков-маркеров митохондриогенеза: транскрипционных факторов TFAM, NRF1, каталитических субъединиц субстратного участка дыхательной цепи NDUFV2, SDHA. В связи с этим следующим шагом в работе Шаковой Ф.М. явилось доказательство возможности влияния на активацию внутриклеточных нейропротективных систем (биогенез митохондрий), а также торможение воспалительной реакции и уменьшение когнитивного и сенсомоторного дефицита с помощью фрагмента адренокортикотропного гормона (АКТГ<sub>4-7</sub>) – пептида-миметика АКТГ<sub>4-7</sub> (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) (25 мкг/кг, и/н, ежедневно). Вторым соединением, способным влиять на уменьшение когнитивного и сенсомоторного дефицита, является сукцинатсодержащий препарат – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (ЭМГП, 100 мг/кг, в/б, ежедневно). По мнению Шаковой Ф.М. «положительная модуляция PGC-1 $\alpha$  с помощью миметика АКТГ<sub>4-7</sub> и ЭМГП сукцината сопровождается активацией внутриклеточных нейропротекторных систем (биогенез митохондрий), торможением воспалительной реакции (противовоспалительная поляризация иммунцитов) и уменьшением когнитивного и сенсомоторного дефицита».

*Первый этап работы* посвящен изучению потенциальной PGC-1 $\alpha$ -модулирующей активности указанных выше двух препаратов, имеющих нейропротекторные эффекты. Этот этап работы был выполнен на 96 животных. Он состоял в оценке площади инфаркта, протяженности периинфарктной зоны префронтальной коры (ПФК) головного мозга крыс с клеточными изменениями после фотоиндуцированного тромбоза сосудов и применения 7-дневного курса препаратов – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (ЭМГП, 100 мг/кг, в/б, ежедневно) и пептида-миметика АКТГ<sub>4-7</sub> (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) (25 мкг/кг, и/н, ежедневно). В периинфарктной зоне *производили* (на самом деле, *проводили*) подсчет нормальных и гиперхромных нейронов, макрофагов и нейтрофилов. Пожалуйста, обратите внимание, что научные сотрудники чаще в своих исследованиях *проводят* и очень редко занимаются *производством* (как на заводе). Поэтому необходимо заменить слово «производили» словом «проводили». При этом также оценивали состояние микроциркуляторного русла (наличие кровоизлияний, эритроцитарных стазов, диапедеза эритроцитов).

*Второй этап работы* состоял в оценке методом иммуноблоттинга (3-й, 7-й, 21-й дни постишемического периода) уровня экспрессии транскрипционного коактиватора PGC-1 $\alpha$  и PGC-1 $\alpha$ -зависимых белков-маркеров митохондрио-, ангио-, синаптогенеза в ткани пенумбры ПФК у крыс, подвергнутых фотохимическому тромбозу коры без лечения (0,5 мл NaCl 0,9% внутрибрюшинно 7 дней) и получавших 7-дневную терапию сукцинатсодержащего ЭМГП сукцината и синтетического аналога АКТГ<sub>4-7</sub>.

*Третий этап исследования* заключался в оценке методами иммуногистохимии и флуоресцентной микроскопии (3-й, 7-й, 21-й дни постишемического периода) уровня ядерного PGC-1 $\alpha$  (функционально активная форма PGC-1 $\alpha$ ) в нейронах ткани пенумбры ПФК у ишемизированных не леченных и получавших терапию ЭМГП сукцината или АКТГ<sub>4-7</sub> крыс. Статистический анализ данных проводили по алгоритмам программы Statistica 7.0 с использованием параметрических и непараметрических методов.

Применение в постишемическом периоде соединений пептидной и непептидной природы позволило Шаковой Ф.М. установить заметное влияние ЭМГП сукцината и АКТГ<sub>4-7</sub> на стимуляцию экспрессии и активности PGC-1 $\alpha$  и коррекцию метаболических нарушений. При этом, активация внутриклеточных нейропротекторных систем

сукцинатсодержащим препаратом представляет особый интерес и согласуется со сформулированными ранее положениями о том, что сукцинат рассматривается в качестве медиатора при стрессовых ситуациях, включая ишемию/гипоксию, реализуя свою сигнальную функцию через специфический рецептор (также известный как GPR91 или SUCNR1/GPR91). Сукцинат является ключевым медиатором в сигнальных путях при развитии гипертонии. Это делает рецептор сукцината многообещающей лекарственной мишенью для противодействия или предотвращения инсультов и сердечно-сосудистых заболеваний. Недавняя разработка специфичных к SUCNR1 антагонистов открывает новые возможности для лечения пациентов после инсультов и инфарктов.

**Положения, выносимые на защиту, выводы и заключение**, представленное в конце диссертационной работы, не повторяют друг друга, и, в то же время не противоречат друг другу по смыслу. Это свидетельствует о том, что диссертант свободно владеет материалом и может его обсуждать, исходя из разных позиций.

**Автореферат** диссертации соответствует требованиям ВАК РФ, изложен на 50 страницах, соответствует содержанию работы, отражает ее основные результаты, положения и выводы. Встречающиеся в текстах диссертации и автореферата единичные опечатки и неудачные выражения не портят в целом положительное впечатление от работы.

*Принципиальных замечаний, кроме тех, которые отмечены в данном разделе, по диссертационному исследованию нет. В тексте встречаются опечатки и неточности, не снижающие ценность проведенного исследования, и, не влияющие на общую положительную оценку диссертационного исследования.*

**Научная новизна исследования.** В сложной совокупности метаболических процессов и изменений при ишемическом повреждении мозга, диссертант Шакова Ф.М. выделила в соответствии с данными литературы коактиватор-1 $\alpha$  PPAR $\gamma$  (PGC-1 $\alpha$ ) как основной сопутствующий регулятор (корегулятор) экспрессии генов в митохондриальном биогенезе, который активируется как в нейронах, так и в микроглии.

**Впервые** по итогам диссертационной работы, в развитии ишемического инсульта выявлен единый триггерный механизм дизрегуляции внутриклеточных нейропротективных систем, представленный устойчивым снижением уровня и деактивацией транскрипционного коактиватора PGC-1 $\alpha$  – ключевого координатора биогенеза митохондрий и митохондриальной динамики, антиоксидантных систем, ангио- и синаптогенеза, противовоспалительной трансформации иммунцитов.

**Впервые** продемонстрировано, что деактивация PGC-1 $\alpha$  сопровождается развитием острой воспалительной реакции, массивной инфильтрации пенумбры макрофагами, поражением микрососудистого русла, вторичной ишемизацией, прогрессией пенумбры и вторичной постишемической гибелью нейронов. Для оценки активности PGC-1 $\alpha$  наиболее адекватным и специфичным подходом является определение экспрессии PGC-1 $\alpha$ -зависимых белков-маркеров митохондриогенеза.

**Впервые** показано, что фармакологические препараты пептидной и непептидной природы с экспериментально и клинически подтвержденным нейропротекторным действием, реализуют свои эффекты посредством положительной модуляции транскрипционного коактиватора PGC-1 $\alpha$ , а эффективная индукция/активация PGC-1 $\alpha$  в периинфарктной зоне может осуществляться через стимуляцию специфических рецепторов (MCRs, SUCNR1), эспрессируемых всеми клеточными популяциями ткани мозга (нейронами, астроцитами, микроглиоцитами, олигодендроцитами).

**Выводы**, сформулированные в диссертации Шаковой Ф.М., являются новыми и значительно расширяют современные представления о возможных механизмах нарушения регуляции внутриклеточных защитных систем при ишемическом инсульте.

**Научно-практическая значимость работы.** Результаты исследования позволяют рассматривать PGC-1 $\alpha$  как информативный молекулярно-клеточный маркер тяжести ишемического поражения мозга и эффективности применяемой нейропротекторной терапии. Определение экспрессии и активности PGC-1 $\alpha$  может быть рекомендовано как обязательные критерии оценки эффективности в доклинических исследованиях фармакологических препаратов с потенциальной нейропротекторной активностью. Для оценки активности PGC-1 $\alpha$  наиболее специфичным подходом является определение экспрессии PGC-1 $\alpha$ -зависимых белков-маркеров митохондриогенеза: транскрипционных факторов TFAM, NRF1, каталитических субъединиц субстратного участка дыхательной цепи NDUFV2, SDHA.

Одним из источников образования NO при гипоксии/ишемии, пептидов и сукцината является L-аргинин, которого в организме млекопитающих хватает лишь на ограниченное время – около 60 минут. Таким образом, практически все события, связанные с инфарктами, инсультами (образование центрального некротического ядра) и развитие компенсаторно-приспособительных механизмов в ответ на повреждение осуществляются в значительной степени в течение первого часа после дебюта ишемического или геморрагического инсульта. События, связанные с апоптозом развиваются значительно позднее: в течение часов, десятков часов и дней. Глиальные клетки способны изменять свою форму, если в них присутствует энергетический субстрат – гликоген. Эти структуры затем обволакивают многорядными «обкрутками» зоны повреждения, предохраняя другие клетки от вышедших после разрушения мембран нейронов фосфолипаз и протеаз – ферментов, способных участвовать в каскадном разрушении липидов и белков мембран других нервных клетки, увеличивая, тем самым, зону повреждения. Зерна гликогена способны образовываться лишь при наличии эффективных энергетических систем клеток. Таким образом, диссертационная работа Шаковой Ф.М. дает всем здоровым и уже больным пациентам с транзиторными ишемическими атаками практические рекомендации, как можно и нужно выживать в самых тяжелых условиях. Многие из того, что было названо нами, как наболевшие проблемы современной медицины, диссертантом проанализировано с других позиций, а именно, с тех позиций, *как должно быть*, а не с тех позиций, *как есть на самом деле*.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.** Результаты диссертационного исследования и сформулированные на их основе научные положения могут быть использованы в экспериментальной и клинической практике. Полученные в диссертационном исследовании результаты также внедрены в учебный план для аспирантов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». Кроме того, материалы исследования целесообразно использовать в курсе преподавания патологической физиологии при обучении студентов.

**Достоверность и обоснованность результатов исследования.** Достоверность представленных результатов не вызывает сомнений, поскольку она обеспечена современным научным и методическим уровнем работы. В диссертации использованы объективные экспериментальные методы, адекватные поставленным задачам. Выборка полностью репрезентативна. Обзор научной литературы характеризует проблему подробно и с использованием современных источников научных данных. Полученные в работе результаты соответствуют цели и задачам исследования, подвергнуты корректной статистической обработке. Положения, выносимые на защиту, основаны на результатах, полученных в ходе исследования, корректно интерпретированы и представляются в достаточной мере аргументированными. Исследование выполнено с одобрения и под контролем Этического комитета ФГБНУ «НИИОПП». Выводы соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из полученных в диссертации экспериментальных данных и согласуются с положениями, выносимыми на защиту.

**Полнота публикаций диссертационного исследования.** По материалам диссертационной работы опубликовано 38 научных работ, отражающих основное

содержание исследований, из них 22 статьи на русском и английском языках в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для защиты диссертаций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Шаковой Фатимат Мухамедовны на тему «Механизмы дисрегуляции внутриклеточных нейропротективных систем при ишемическом повреждении головного мозга (экспериментальное исследование)» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной проблемы – выявление особенностей нарушения регуляции внутриклеточных нейропротективных систем в условиях острой ишемии и поиск путей их коррекции.

По методическому уровню, новизне и научно-практической значимости полученных результатов, диссертация полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 в действующей редакции, предъявляемых к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Доктор биологических наук,  
ведущий научный сотрудник лаборатории  
функциональной нейрцитологии  
ФГБУН Института высшей нервной  
деятельности и нейрофизиологии  
Российской академии наук  
(ФГБУН «ИВНД» РАН)

Реутов Валентин Палладиевич

Контактные данные: тел. раб. + 7 (495) 334-70-00 (секретариат, дирекция), факс +7 (499) 743-00-56  
e-mail рабочий: [admin@ihna.ru](mailto:admin@ihna.ru), e-mail: [valentinreutov@mail.ru](mailto:valentinreutov@mail.ru)

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук.

Адрес места работы: 117485, Россия, Москва, ул. Бутлерова, д.5А

Сайт ИВНД и ИФ РАН: <http://www.ihna.ru>

«16» января 2023 г

Подпись д.б.н. В.П. Реутова заверяю



Подпись т. Реутова В.П.  
УДОСТОВЕРЯЮ  
Зав. канц. ИВНД и ИФ  
Кузнецова Т.Н.