

Отзыв
на автореферат диссертации «Механизмы дисрегуляции
внутриклеточных нейропротективных систем при ишемическом
повреждении головного мозга» (экспериментальное исследование)
Шаковой Фатимат Мухамедовны на соискание учёной степени доктора
медицинских наук

Представленный автореферат диссертационного исследования Ф.М. Шаковой отражает важнейшую и наиболее актуальную проблему современной медицины, направленную на поиск эффективных средств лечения инсульта, в связи с высокой долей смертности от этого заболевания. Исследования новых лекарственных препаратов с нейропротективным действием показали их высокую эффективность в лечении пациентов с острым инсультом. Известно, что ишемия вызывает целый комплекс нейрорхимических сдвигов, отражающих не только биоэнергетическую недостаточность и окислительный стресс, но и дальнейшее развитие микрососудистых повреждений, апоптоз и гибель нейронов. Сегодня попытки оптимизации фармакологических подходов к коррекции ишемических повреждений в основном связаны с коррекцией функциональной несостоятельности внутриклеточных нейропротективных систем. Однако в этой области остается недостаточная изученность их ключевых защитных механизмов. Так, установлено, что peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 α) интегрирует сигналы эндогенных регуляторных молекул (глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов, эстрогенов, андрогенов, липидных метаболитов, нейротрофинов) и является важным координатором механизмов выживания клеток. Вместе с тем, исследования экспрессии и динамики активности PGC-1 α при острых нарушениях мозгового кровообращения малочисленны и противоречивы.

В этой связи, целью экспериментального исследования автора явилось изучение механизмов нарушения регуляции внутриклеточных нейропротективных систем в условиях острой ишемии мозга и путей их коррекции с помощью нейропротективных препаратов на динамику нейрорхимических и морфофункциональных нарушений. Широкий спектр решенных автором, направленных на раскрытие уровня экспрессии PGC-1 α и белков-маркеров его активности, определение внутриклеточной локализации PGC-1 α в нейронах поврежденного мозга и оценки PGC-1 α -модулирующей активности аналогов нейропептидов и непептидных соединений, реализующих рецептор-опосредованные защитные эффекты на экспрессию, внутриклеточную локализацию и активность PGC-1 α в перинфарктной зоне коры головного мозга, представляется более чем крайне актуальным и своевременным.

Рассмотрение материалов автореферата и самой диссертационной работы позволяет заключить, что проведенная автором работа представляет фундаментальный труд и во многом превосходит поставленную цель исследования. Использование новейших научных данных,

междисциплинарной методологии и самых современных методов исследования, позволяющих исследовать нейрохимические и морфофункциональные нарушения при экспериментальном ишемическом повреждении коры головного мозга и анализировать действия препаратов с нейропротективной активностью, позволили Ф.М Шаковой получить целый комплекс приоритетных и крайне важных данных.

Несомненная научная новизна исследования заключается в раскрытии интегрального триггерного механизма дизрегуляции внутриклеточных нейропротективных систем в виде устойчивого снижения уровня и деактивация транскрипционного коактиватора PGC-1 α , являющего ключевым координатором биогенеза митохондрий и митохондриальной динамики, антиоксидантных систем, ангио- и синаптогенеза, противовоспалительной трансформации иммунцитов. Более того, автором впервые выполнен сравнительный анализ влияния препаратов сигнального действия пептидной и непептидной природы с нейропротективной активностью на экспрессию и активность PGC-1 α в раннем постишемическом периоде и показано, что нейропротективные эффекты 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината и пептида-миметика адренотропного гормона – АКГГ4-7 (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) и препаратов, относящихся к разным фармакологическим группам, реализуются через механизм индукции и активации транскрипционного коактиватора peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 α), проявляющего плеiotропное потенцирующее влияние на выживаемость и функциональную активность нейронов.

Представленные результаты обладают высокой научно-практической значимостью, поскольку позволяют рассматривать PGC-1 α как информативный молекулярно-клеточный маркер тяжести ишемического поражения мозга и эффективности применяемой нейропротекторной терапии. Эти данные имеют особую важность, поскольку могут быть использованы в качестве критерия оценки эффективности в доклинических исследованиях фармакологических препаратов с потенциальной нейропротекторной активностью.

Достоверность полученных в диссертационной работе автора не вызывает сомнений и основывается на стройной разработке серий исследований, их взаимосвязанности и высоком уровне лабораторных исследований. Использование иммуногистохимического и морфометрического анализа с применением методов МРТ, высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией для определения содержания моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс, методов генной инженерии и других, достаточная выборка экспериментальных животных и соответствие современным стандартам статистической обработки данных, равно как и высокая оценка материалов на научных конференциях свидетельствуют не только о достоверности, но и научно-практической важности работы.

Выводы диссертационной работы обоснованы и отражают сущность полученных результатов в проведенных многочисленных и трудоемких исследованиях.

Важнейшей особенностью данной фундаментальной экспериментальной научной работы является полидисциплинарный и комплексный системный подход к раскрытию важнейшего механизма острой ишемии мозга и современных методов не только ее коррекции, но и протекции каскада внутриклеточных повреждений. Актуальность, своевременность, высокий уровень научной приоритетности результатов исследования и высокая практическая важность результатов отражают значительные достижения в смежной области знаний о патогенеза острой ишемии мозга и, в целом, свидетельствуют о соответствии диссертационного исследования Ф.М Шаковой всем требованиям ВАК России.

В качестве благодарности за вклад в теорию и практику современной медицины, открывающий новый этап в терапии и превенции инсульта желаю автору дальнейших творческих успехов.

**Профессор кафедры юридической
психологии и педагогики ВИПЭ
ФСИН России, доктор медицинских наук
09. 01. 2023 г.**



А. И. Чирков



ПОДЛИННОСТЬ ПОДПИСИ

А.И. Чирков

ЗАВЕРЯЮ

Начальник секретариата

Ирина Сергеевна

09. 01. 2023 г.