

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый проректор

**ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)**

**доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАН,
профессор Свистунов А.А.**



12 января 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) о научно-практической значимости диссертации Шаковой Фатимат Мухамедовны «Механизмы дизрегуляции внутриклеточных нейропротективных систем при ишемическом повреждении головного мозга (экспериментальное исследование)», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Актуальность темы выполненной работы.

Диссертационная работа Шаковой Ф.М. посвящена изучению механизмов дизрегуляции при ишемическом инсульте — одной из наиболее частых неврологических форм патологии с высокой инвалидизацией и смертностью, представляющей актуальную медико-социальную проблему. Известно, что тяжесть ишемического поражения нервной ткани определяется не только активацией повреждающих механизмов, но и несостоятельностью внутриклеточных нейропротективных систем. При этом, сведения о нарушении регуляции ключевых защитных внутриклеточных систем противоречивы. Работы минувшего десятилетия показали, что ведущая роль в повреждении нейронов принадлежит митохондриальной дисфункции, а в основе эффективной нейропротекции лежит поддержание оптимального структурно-функционального состояния митохондрий.

Доказано, что, ключевым регулятором митохондриогенеза, митохондриальной динамики, аэробного метаболизма и энергетического гомеостаза клеток является транскрипционный коактиватор PGC-1 α (peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator 1 α). Именно он

активирует обширный пул транскрипционных факторов, определяющих механизмы выживания нейронов. Ранее показано, что при нейродегенеративных заболеваниях снижается экспрессия и активность PGC-1 α . Вместе с тем, исследования состояния PGC-1 α при острых нарушениях мозгового кровообращения малочисленны и разноречивы. Отрывочны также данные о динамике экспрессии/активности PGC-1 α в постишемическом периоде, а также о зависимости тяжести молекулярно-клеточных нарушений от активности PGC-1 α после ишемии. В связи с этим, изучение роли PGC-1 α в механизмах регуляции внутриклеточных нейропротективных систем при ишемическом инсульте и разработка возможных путей ее коррекции представляет собой весьма актуальную проблему патофизиологии и медицины в целом.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства.

Ишемический инсульт – одна из наиболее тяжелых форм сосудистых поражений мозга, занимающая в России второе место в структуре общей смертности и первое место среди причин стойкой утраты трудоспособности и инвалидизации. Работа Шаковой Ф.М. выполнена в рамках НИР «Патогенетические механизмы нейродегенеративных заболеваний и разработка их комплексной терапии» (ГРНТИ 0520-2019-0029) и «Молекулярно-генетические и нейроиммунологические механизмы нейродегенеративных заболеваний: поиск новых биомаркеров и разработка патогенетической терапии» (рег. №НИОКТР: 122022200334-5, рег.№ темы FGFU-2022-0012).

Новизна исследования и полученных результатов.

В развитии ишемического инсульта автором диссертации впервые выявлен единый триггерный механизм дизрегуляции внутриклеточных нейропротективных систем. Он заключается в устойчивом снижении уровня и в деактивации транскрипционного коактиватора PGC-1 α – ключевого координатора биогенеза митохондрий и митохондриальной динамики, антиоксидантных систем, ангио - и синаптогенеза, противовоспалительной трансформации иммунцитов.

Шаковой Ф.М. впервые показано, что нейропротективные эффекты препаратов, относящихся к разным фармакологическим группам, реализуются через общий механизм индукции и активации транскрипционного коактиватора PGC-1 α , проявляющего плеiotропное потенцирующее влияние на выживаемость и функциональную активность нейронов.

Выявлено, что для оценки активности PGC-1 α наиболее адекватным и специфичным подходом является определение экспрессии PGC-1 α -зависимых белков-маркеров митохондриогенеза: транскрипционных факторов TFAM, NRF1, каталитических субъединиц субстратного участка дыхательной цепи NDUFV2, SDHA.

Автором исследования доказано, что деактивация PGC-1 α сопровождается развитием острой воспалительной реакции, массивированной инфильтрацией пенумбры макрофагами, поражением сосудов микрососудистого русла, прогрессией пенумбры, вторичной ишемизацией и постишемической гибелью нейронов.

Шаковой Ф.М. доказано, что модуляция PGC-1 α при курсовом введении нейропротекторов сопровождается активацией биогенеза митохондрий, торможением развития воспалительной

реакции (за счет противовоспалительной поляризации иммунцитов) и уменьшением выраженности неврологического дефицита.

В исследовании впервые выявлена возможность эффективной индукции/активации PGC-1 α в перинфарктной зоне, которая может осуществляться через стимуляцию специфических рецепторов (MCRs, SUCNR1), эспрессируемых всеми клеточными популяциями ткани мозга (нейронами, астроцитами, микроглиоцитами, олигодендроцитами).

Показано, что сукцинатный рецептор SUCNR1 характеризуется уникальной суперэкспрессией при ишемии, что определяет высокий потенциал сукцинатсодержащих препаратов как положительных модуляторов PGC-1 α в раннем и отсроченном постишемическом периодах.

Автором работы доказано, что фармакологические препараты, относящиеся к разным классам с экспериментально и клинически подтвержденным нейропротекторным действием, реализуют свои эффекты посредством положительной модуляции транскрипционного коактиватора PGC-1 α .

Выводы диссертационного исследования Шаковой Ф.М. основаны на полученных ею новых данных. Они существенно расширяют современные представления о возможных механизмах нарушения регуляции внутриклеточных защитных систем при ишемическом инсульте и путях их эффективной коррекции.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Теоретическое значение работы определяется расширением знаний о молекулярно-клеточных маркерах тяжести ишемического поражения мозга и эффективности применяемой нейропротекторной терапии.

Практическая значимость исследования определяется тем, что оценка экспрессии и активности PGC-1 α может быть использована в качестве критериев эффективности в доклинических исследованиях фармакологических препаратов с потенциальной нейропротекторной активностью. Наиболее специфичным подходом для оценки активности коактиватора является определение экспрессии PGC-1 α -зависимых белков-маркеров митохондриогенеза: транскрипционных факторов TFAM, NRF1, каталитических субъединиц субстратного участка дыхательной цепи NDUFV2, SDHA.

Личный вклад автора в исследование.

Шаковой Ф.М. разработана концепция работы, самостоятельно проведен поиск и анализ литературы по проблеме диссертации, сформулирована цель и задачи исследования, выполнен выбор методов исследования.

Все эксперименты выполнены лично, самостоятельно проведены статистический анализ и интерпретация полученных результатов, сформулированы научная новизна, выводы и практические рекомендации.

Автору принадлежит ведущая роль в написании научных публикаций по теме диссертации. Результаты работы представлены лично автором в докладах на российских и международных конгрессах и конференциях.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты диссертационного исследования и сформулированные на их основе научные положения могут быть использованы в клинической и экспериментальной практике. Так, оценка уровня активности транскрипционного коактиватора PGC-1 α может быть использована в качестве прогностического показателя тяжести ишемического инсульта.

Определение экспрессии PGC-1 α -зависимых белков целесообразно при оценке эффективности проводимой нейропротективной терапии, поскольку PGC-1 α представляет собой важную молекулярно-клеточную мишень, реализующую множественные рецептор-опосредованные эффекты эндогенных и синтетических сигнальных молекул.

Оценка потенцирующего влияния различных препаратов на выживаемость и функциональную активность нейронов, которые реализуется через механизм индукции и активации транскрипционного коактиватора PGC-1 α , будет полезна при разработке новых способов лечения инсульта.

Полученные в диссертационном исследовании результаты внедрены в учебный план для аспирантов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Материалы исследования могут быть использованы в учебных курсах патологической физиологии и неврологии медицинских вузов.

Публикации по теме диссертации.

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.

Объем и структура работы.

Диссертация Шаковой Ф.М. построена по традиционному плану и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы экспериментальных исследований, результаты исследования, обсуждение, выводы, список сокращений и список используемой литературы.

Диссертационная работа изложена на 225 страницах машинописного текста, иллюстрирована 7 таблицами и 29 рисунками. Список литературы содержит 341 источник, из них 53 отечественных и 288 зарубежных.

Аннотация изложена на 50 страницах и в полной мере отражает содержание диссертации.

Замечания.

Принципиальных замечаний, к диссертационной работе нет. Аннотация соответствует содержанию диссертации.

Заключение.

Таким образом, диссертационная работа Шаковой Фатимат Мухамедовны на тему «Механизмы дисрегуляции внутриклеточных нейропротективных систем при ишемическом повреждении головного мозга (экспериментальное исследование)», научный консультант – д.б.н., профессор Романова Г.А., на соискание ученой степени доктора медицинских наук,

является научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной проблемы по выявлению особенностей нарушения механизмов регуляции внутриклеточных нейропротективных систем в условиях острой ишемии и поиску путей их коррекции.

По актуальности, степени научной новизны, методическому уровню, теоретической и практической значимости, диссертационная работа полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (с последующими редакциями), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Шакова Фатимат Мухамедовна заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на научно-методической конференции кафедры патофизиологии Института биодизайна и моделирования сложных систем НТПБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 8 от 11 января 2023 г.

**Заведующий кафедрой патофизиологии
Института биодизайна и моделирования
сложных систем НТПБ ФГАОУ ВО Первый
МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАН, профессор**

Литвицкий П.Ф.

