

## УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -  
проректор по научной работе  
ФГАОУ ВО «Российский  
университет дружбы народов»  
д.м.н., профессор,

член-корреспондент РАН  
**Д.А. Костин**



сентябрь 2022 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации - ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» о значимости диссертационной работы Сергеевой Светланы Павловны на тему «Закономерности изменения механизмов регуляции апоптоза нейронов в остром периоде ишемического инсульта», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология, 3.1.24. Неврология.

### Актуальность диссертационной темы

Значительные распространенность, высокие показатели заболеваемости, смертности и частоты инвалидизации после перенесенного ишемического инсульта (ИИ), а также существенные социальные и экономические последствия обусловливают необходимость дальнейшего поиска новых и повышения эффективности имеющихся способов его диагностики, лечения и профилактики. Известно, что выраженность неврологического дефекта при ИИ связана с объемом повреждения нервной ткани, а одним из основных механизмов гибели нейронов при этой форме патологии является апоптоз.

Апоптоз — генетически детерминированная программа клеточной гибели, индуцируемая внешними или внутриклеточными стимулами и реализующаяся через различные сигнальные пути, ведущими участниками которых являются инициаторные и эффекторные каспазы. Автор справедливо акцентирует внимание на том, что в научной литературе при рассмотрении процессов повреждения головного мозга внимание в подавляющем большинстве случаев акцентируется на механизмах клеточной гибели, а при рассмотрении процессов регенерации — на формировании новых связей и увеличении количества функционирующих нейронов, в то время как, ни то ни другое не является облигатно положительным или отрицательным фактором для восстановления пациента. В частности, апоптоз является одним из механизмов реализации нейропластичности. С общебиологической позиции апоптоз - основной регулятор клеточного состава организма. В результате возникает противоречие в трактовке роли апоптоза нейронов в остром периоде ИИ. С одной стороны, снижение интенсивности процессов апоптоза нейронов и блокирование его сигнальных путей рассматривается как перспективное направление нейропротекции. С другой - фундаментальные исследования о развитии головного мозга, механизмах обучения и памяти показывают недопустимость блокирования этого процесса для успешной адаптации организма к изменению внешней и внутренней среды. Такое противоречие представляется актуальной проблемой фундаментальной и клинической медицины, отсутствие решения которой тормозит научный прогресс и ограничивает лечебно-профилактические мероприятия.

Известно, что способ клеточной гибели во многом зависит от степени несоответствия энергетических потребностей клетки и продукции энергии в митохондриальном окислительном фосфорилировании. Процесс апоптоза является энергозависимым. При ИИ для зоны ишемического ядра и прилежащей к нему зоны пенумбры характерны условия энергетического

дефицита разной степени выраженности. При этом гормоны стресс-реализующей системы являются важными модификаторами энергетического гомеостаза клетки, а также регуляторами показателей сердечно-сосудистой системы, определяющими закономерности кровоснабжения различных зон головного мозга в том числе и после его повреждения. С учетом этого факта актуальным является также выполненное Сергеевой С.П. в рамках диссертационного исследования изучение закономерностей динамики содержания в периферической крови гормонов стресс-реализующей системы (адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, адреналина, норадреналина), а также их связи с закономерностями реализации апоптоза и особенностями динамики клинического, психоэмоционального состояния пациентов и в остром периоде ИИ.

Исходя из вышенаписанного, диссертационное исследование Сергеевой С.П. весьма актуально для патологической физиологии и неврологии.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Сергеевой С.П. на достаточной и однородной выборке данных о пациентах с острым ИИ выявлены ранее неизвестные закономерности динамики концентрации в периферической крови регулирующих апоптоз молекул системы Fas (sFas, sFasL, Fas (CD95) на CD3+ лимфоцитах) и TNF $\alpha$  (TNF $\alpha$ , sTNF-R1) в остром периоде ИИ. В частности показано существенное влияние величины и динамики соотношения концентраций факторов гуморальной регуляции апоптоза (sFasL и sFas; TNF $\alpha$  и sTNF-R1) на особенности клинического течения и прогноз исхода острого периода ИИ. Доказана ранее неизвестная взаимосвязь динамики концентрации гормонов стресс-реализующей системы (АКТГ, кортизола, адреналина, норадреналина) и вышеуказанных молекул гуморальной регуляции апоптоза, их влияние на динамику неврологического дефекта и психоэмоционального состояния пациентов после ИИ. Автором определено, что роль регулирующих апоптоз

лиганд-рецепторных соотношений систем Fas и TNF $\alpha$  в патогенезе ИИ неоднозначна и зависит от времени, прошедшего с момента его начала и от функционального исхода острого периода ИИ. У пациентов, умерших в остром периоде ИИ, в их коре головного мозга впервые выявлено закономерное пропорциональное приближенности к ишемическому очагу увеличение доли нейронов, экспрессирующих регулирующие апоптоз молекулы (каспаза 3, каспаза 8, p53, Fas, Notch1) по сравнению с контролем, а также - уменьшение доли нейронов, экспрессирующих молекулы, связанных с их выживанием и адаптацией (FAIM2, c-fos, ERK ½, MAP2). В работе доказано, что у пациентов после ИИ повышение уровня кортизола в крови сочетается с увеличением доли нейронов в коре головного мозга, реализующих апоптоз. Установлено наличие корреляции между уровнем в периферической крови растворимых молекул системы Fas и долей нейронов, имеющих на своей поверхности их трансмембранную форму. Выявлены ранее неизвестные связи растворимых регулирующих апоптоз факторов и гормонов стресс-реализующей системы с экспрессией в нейронах каспаз и маркеров нейрональной активации FAIM2, c-fos, ERK ½, MAP2.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Результаты настоящей работы расширяют представления о значении в остром периоде ИИ апоптоза нейронов. Так, программируемая гибель нейронов является не только механизмом патогенеза и может приводить к усугублению тяжести состояния пациента, но и саногенетическим компонентом механизма реализации нейропластичности. Этот факт необходимо учитывать при разработке новых способов лечения ИИ, направленных на модуляцию процесса апоптоза. Обоснован новый стратегически важный для клинической тактики, а также трактовки результатов экспериментов подход к представлению об апоптозе как о неспецифическом механизме адаптации к последствиям ишемического

повреждения головного мозга. На основе результатов работы сформулирована концепция о закономерностях изменения механизмов регуляции апоптоза нейронов в остром периоде ИИ. Эта концепция учитывает данные о плейотропности оказываемых на нейрон эффектов регулирующих апоптоз факторов. Она также дает возможность допускать, что на выбор итогового реализуемого в нейроне процесса влияет совокупность факторов его микроокружения.

В работе показано, что важными модуляторами закономерностей реализации апоптоза нейронов в остром периоде ишемического инсульта являются гормоны стресс-реализующей системы, концентрация которых достоверно коррелирует с показателями психоэмоционального состояния пациента. При этом, автором обоснована нецелесообразность использования показателей концентрации кортизола, АКТГ, адреналина, норадреналина, ИЛ-6 в периферической крови пациентов после ИИ во врачебной практике для вывода о прогнозе состояния пациента с учетом того факта, что концентрации этих веществ при ИИ, достоверно возрастая по сравнению с контрольными значениями, не выходят за рамки общепопуляционной нормы. В отличие от этого, обоснована целесообразность использования с прогностической целью диагностических шкал, отражающих психоэмоциональное состояние пациентов. Доказано, например, что уровень депрессии на 7-е сутки после манифестации ИИ у пациентов выше 12 баллов по HADS является предиктором его неблагоприятного исхода.

В ходе настоящего исследования разработаны и введены новые информативные интегративные показатели для оценки как текущего состояния пациентов, так и его прогноза: показатель темпа восстановления (отношение разности баллов по любой шкале для оценки неврологического дефекта (например, NIHSS) после острого нарушения мозгового кровообращения ко времени в неделях/сутках за данный временной промежуток; соотношение концентраций sFasL/sFas в периферической крови

и показатель sFasL-эффективности (отношение концентрации sFasL к произведению концентрации sFas и абсолютному содержанию CD3CD95+ лимфоцитов). Определены ключевые прогностические показатели для исхода острого периода ИИ. Так, соотношение концентраций растворимых регулирующих апоптоз рецепторов и лигандов при поступлении пациента с ИИ в стационар следует использовать для прогноза исхода его острого периода (Патент №2517471).

Автор решает актуальную значимую для науки и практики проблему подхода к управлению механизмами регуляции апоптоза нейронов в остром периоде ИИ. Сформулирован алгоритм управления механизмами регуляции апоптоза нейронов головного мозга в остром периоде ИИ в эксперименте и клинике посредством целенаправленной последовательной модификации совокупности факторов микроокружения нейронов в головном мозге посредством целенаправленного моделирования и последовательной модификации совокупности факторов реабилитационной макросреды окружения пациента.

### **Личный вклад автора**

С.П. Сергеевой принадлежит ведущая роль в выборе научного направления, постановке цели и задач, выборе методов исследования. Автор самостоятельно разработала план исследования, самостоятельно выполнила все его этапы, описанные в диссертации, статистическую обработку, анализ и обобщение полученных результатов, сформулировала выводы и практические рекомендации. Автор лично представляла результаты диссертационного исследования на различных научных мероприятиях, в том числе в виде устных выступлений и внесла определяющий вклад в оформление полученных результатов в виде научных статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, а также - патента. Вклад ученых, оказавших содействие в выполнении исследований, отражен в публикациях по теме диссертации.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов  
диссертации**

Полученные в диссертационном исследовании результаты внедрены в учебный процесс на кафедре нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России при обучении студентов и курсантов на факультете последипломного образования, а также на кафедре патофизиологии и на кафедре патологии человека Института биодизайна и моделирования сложных систем НТПБМ, а также на кафедре патологии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Положения, сформулированные по результатам диссертационного исследования, внедрены в научный экспериментально-исследовательский процесс в отделе передовых клеточных технологий ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-профилактический и реабилитационный процесс неврологического отделения Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна ФМБА России, неврологического отделения Больницы Центросоюза Российской Федерации, неврологического отделения особого структурного подразделения Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты диссертационного исследования и сформулированные на их основе научные положения и практические рекомендации могут быть использованы в клинической и экспериментальной деятельности. Так, соотношение в периферической крови концентраций растворимых регулирующих апоптоз рецепторов и лигандов на момент начала клинической манифестации ИИ целесообразно использовать как прогностический показатель функционального исхода его острого периода. В качестве предиктора

неблагоприятного исхода острого периода ИИ, требующего расширения последующих реабилитационных программ у пациента, может расцениваться уровень депрессии по шкале HADS на 7-е сутки после манифестации ИИ выше 12 баллов. При разработке новых способов лечения ИИ, направленных на модуляцию интенсивности апоптоза, следует учитывать плейотропную роль регулирующих его лиганд-рецепторных взаимодействий, а так же то, что на выбор реализуемого процесса влияет совокупность факторов микроокружения нейрона, в том числе - воспроизведенное в используемой для эксперимента модели. При планировании и трактовке результатов экспериментальных исследований необходимо учитывать тот факт, что апоптоз является неотъемлемым компонентом восстановления утраченных после ИИ функций и должен рассматриваться не только как компонент патогенеза, но и как значимый механизм адаптации организма к изменению окружающей и внутренней среды. При реабилитации пациентов в остром и последующих периодах ИИ целесообразно использовать предложенный Сергеевой С.П. подход, который заключается в персонализированном целенаправленном моделировании и непрерывной последовательной модификации совокупности факторов реабилитационной макросреды окружения пациента исходя из условий его дальнейшего местонахождения и образа жизни. Оценку успешности проведенной реабилитации следует проводить на разных уровнях рассмотрения организации живой материи (восстановление клеточной популяции и объема утраченных связей, функциональное восстановление, социальная адаптация).

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации автором опубликовано 32 печатных работы, из них 18 - в изданиях из актуального «Перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» и приравненных к ним изданиях.

Автором получен патент на способ прогнозирования исхода острого периода ишемического инсульта. Статьи и патент соответствуют теме диссертации и в полной мере отражают ее содержание.

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенности**

Диссертация С.П. Сергеевой изложена на 422 страницах, иллюстрирована 95 рисунками и 35 таблицами, содержит 2 клинических примера, представлена в традиционной форме, оформлена в соответствии с ГОСТ 7.0.11–2011. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав с результатами собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 130 источников на русском и 529 — на английском языках.

Высокая достоверность полученных автором результатов, обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, обеспечены оптимальным для поставленной цели и задач дизайном работы, привлечением современных валидных методов клинического, лабораторного обследования пациентов с ИИ и группы контроля, методов гистологического и иммуногистохимического исследования ткани коры головного мозга, тщательным отбором участников исследования, достаточным объемом клинического и лабораторного материала. Работа выполнена на сертифицированном оборудовании с использованием качественных реагентов и других расходных материалов, строго соблюдались инструкции работы с ними. Использованы адекватные статистические методы и программное обеспечение, получены достоверные отличия между группами сравнения и с контролем. Результаты исследования сопоставимы с мировыми научными данными. В своей работе автор использовала актуальную современную научную литературу по обеим

заявленным научным специальностям (3.3.3. Патологическая физиология и 3.1.24. Неврология).

Выводы и практические рекомендации, представленные в работе, четко сформулированы, основаны на полученных результатах, полностью отражают решение поставленных автором задач. Цель работы достигнута. Выводы соотносятся с положениями, выносимыми на защиту.

В целом диссертационная работа С.П. Сергеевой представляет собой тщательно спланированное научное исследование, выполненное в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки РФ на высоком научно-методическом уровне и имеющее большое теоретическое и практическое значение для патологической физиологии и неврологии. Представленные материалы свидетельствуют о полной завершенности рассматриваемого диссертационного исследования.

Автореферат изложен на 43 страницах грамотным научным языком и в полной мере отражает содержание диссертации.

Содержание и научные положения диссертации соответствуют требованиям паспортов научных специальностей 3.3.3. Патологическая физиология и 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

### **Замечания**

В работе встречаются отдельные стилистические погрешности, которые не носят принципиального характера и не оказывают значимого влияния на общее положительное впечатление от диссертационной работы.

### **Заключение**

В целом, диссертация Сергеевой Светланы Павловны на тему «Закономерности изменения механизмов регуляции апоптоза нейронов в остром периоде ишемического инсульта», выполненная при научном консультировании д.м.н., профессора, член-корреспондента РАН, заведующего кафедрой патофизиологии ИБИМС НТПБ ФГАОУ ВО ПМГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Литвицкого Петра Францевича и д.м.н., профессора кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России Савина Алексея Алексеевича, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок, решена актуальная научная проблема: выявление роли и закономерностей механизмов регуляции апоптоза нейронов коры головного мозга в остром периоде ишемического инсульта, что расширяет представления о его этиологии и патогенезе, повышает эффективность его диагностики, лечения и профилактики, имеет важное научно-практическое значение для патологической физиологии и неврологии.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Сергеева Светлана Павловна, достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 3.1.24. Неврология.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктором медицинских наук, профессором Благонравовым Михаилом Львовичем и профессором кафедры нервных болезней и нейрохирургии имени Ю.С. Мартынова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктором медицинских наук, профессором Гераскиной Людмилой Александровной, обсужден и утвержден на совместном заседании

кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова и кафедры нервных болезней и нейрохирургии имени Ю.С. Мартынова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол № 1 от « 30 » августа 2022 года.

Заведующий кафедрой общей патологии  
и патологической физиологии имени В.А. Фролова  
медицинского института ФГАОУ ВО «Российский  
университет дружбы народов», доктор медицинских наук  
(14.03.03 – патологическая физиология), профессор

Благонравов  
Михаил Львович

Профessor кафедры нервных болезней  
и нейрохирургии имени Ю.С. Мартынова  
медицинского института ФГАОУ ВО «Российский  
университет дружбы народов», доктор медицинских наук  
(14.00.13 – нервные болезни, 14.00.06 – кардиология),  
профессор

Гераскина  
Людмила  
Александровна

Заведующий кафедрой нервной болезней  
и нейрохирургии имени Ю.С. Мартынова  
медицинского института ФГАОУ ВО «Российский  
университет дружбы народов» доктор медицинских наук  
(14.00.28 – нейрохирургия), профессор

Чмутин  
Геннадий  
Егорович

Директор медицинского института  
ФГАОУ ВО «Российский университет  
дружбы народов», доктор медицинских наук



А.Ю. Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский университет дружбы народов»  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.; тел. 8 (495) 434-42-12  
E-mail: rector@rudn.ru; Сайт: www.rudn.ru

Отзыв ведущей организации о значимости диссертационной работы Сергеевой Светланы  
Павловны на тему «Закономерности изменения механизмов регуляции апоптоза нейронов  
в остром периоде ишемического инсульта», представленной к защите на соискание ученой  
степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология,  
3.1.24. Неврология.