

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шаковой Фатимат Мухамедовны
«Механизмы дизрегуляции внутриклеточных нейропротективных систем
при ишемическом повреждении головного мозга (экспериментальное исследование)»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по
специальности 3.3.3. Патологическая физиология

Острый ишемический инсульт (ИИ) в настоящее время является одной из ведущих причин смертности и инвалидизации во всем мире. Возрастание численности пожилого населения в последние десятилетия сопровождалось увеличением встречаемости данной патологии, что будет наблюдаться и в ближайшем будущем. Следовательно, существует острая необходимость в исследовании новых методов лечения пациентов с ИИ, на долю которого приходится более 85% случаев среди всех нарушений мозгового кровообращения. Все терапевтические тактики нейропротекции направлены на сохранение нейронов и задержку распространения церебрального инфаркта на еще жизнеспособные клетки ишемической полутени (пенумбры). Биохимическая основа патофизиологических процессов при ИИ головного мозга представляет собой сложный цикл взаимосвязанных молекулярных и клеточных механизмов, в числе которых: недостаточность оксигенации нейронов, угнетение аэробного и активация анаэробного пути утилизации глюкозы, снижение энергообразования, нарушение транспорта потенциал-определяющих ионов, изменение кислотно-основного состояния, эксайтотоксичность, активация воспалительного процесса, окислительный и нитрозивный стресс. В конечном итоге, все указанное приводит к глобальной гибели нейронов, глиальных и эндотелиальных клеток по механизму некроза или апоптоза. Несмотря на многочисленные исследования, которые сосредоточены, прежде всего, на повреждающих механизмах основных патологических процессов – эксайтотоксичности, нитрозивном и окислительном стрессе, остаются неизученными вопросы экспрессии и активации защитных внутриклеточных систем, играющих ключевую роль в нейрональной защите. Диссертационная работа Шаковой Ф.М. существенно расширяет представления о патогенезе инсульта с позиции регуляции нейропротективных систем при ишемическом повреждении мозга, что открывает новые возможности для оптимизации фармакологической коррекции постишемических нарушений.

Автором с применением современных и релевантных методов исследования проведена оценка уровня экспрессии PGC-1 α – коактиватора транскрипционных факторов, определяющих механизмы выживания нейронов в раннем постишемическом периоде (с 1-го по 21 сутки), а также уровня экспрессии белков-маркеров активности PGC-1 α . Оценивалась внутриклеточная локализация PGC-1 α в нейронах перифокальной зоны префронтальной коры, и изучалась динамика протяженности и клеточного состава перинфарктной зоны. Проанализировано влияние препаратов с нейропротективной активностью на динамику нейрохимических и морфофункциональных нарушений при остром ишемическом инсульте и оценена PGC-1 α -модулирующая активность 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.

Результатом работы стало выявление единого триггерного механизма дизрегуляции внутриклеточных нейропротективных систем, заключающегося 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. Автором впервые показано, что нейропротективные эффекты препаратов, относящихся к разным фармакологическим группам, реализуются через общий механизм индукции и

активации транскрипционного коактиватора PGC-1 α , проявляющего потенцирующее влияние на выживаемость и функциональную активность нейронов. Установлено, 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. Показано, что оценка уровня активности транскрипционного коактиватора PGC-1 α может быть использована в качестве прогностического показателя тяжести ишемического инсульта.

Автореферат имеет традиционную структуру, его содержание достаточно полно отражает результаты выполненной работы. Дизайн эксперимента и выводы соответствуют цели и задачам исследования. По материалам диссертационной работы опубликовано 38 научных работ, из них 22 статьи на русском и английском языках в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для защиты диссертаций.

Диссертационная работа Шаковой Фатимат Мухамедовны «Механизмы дизрегуляции внутриклеточных нейропротективных систем при ишемическом повреждении головного мозга (экспериментальное исследование)» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной проблемы патологической физиологии – выявление особенностей нарушения механизмов регуляции внутриклеточных нейропротективных систем в условиях острой ишемии и путей их коррекции, которая имеет также большое научно-практическое значение. По актуальности темы, новизне полученных данных и их научно-практической значимости, а также объему выполненных автором исследований диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с последующими редакциями), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Заведующая кафедрой биологии и общей генетики
медицинского института ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»,
доктор биологических наук (14.03.2015)
профессор

Мадина Мухамедовна Азова

Подпись д.б.н., проф. М.М. Азовой заверяю
Ученый секретарь Ученого совета
медицинского института РУДН,
кандидат фарм. наук, доцент



Т.В. Максимова

Даю согласие на обработку
и хранение персональных данных

Мадина Мухамедовна Азова

23 января 2023 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6
Тел.: 8(495) 434-70-27
E-Mail: rudn@rudn.ru