

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

Цереброваскулярные поражения являются на сегодняшний день сложной медико-социальной проблемой в связи с высокими показателями заболеваемости, смертности и инвалидизации. Лидирующая позиция в структуре сосудистых заболеваний головного мозга принадлежит ишемическим инсультам. Пусковым звеном ишемической гибели нейронов является энергодефицит, инициированный дефицитом кислорода. Снижение доставки кислорода к нервной клетке в условиях острой ишемии приводит к ряду регуляторных функционально-метаболических изменений митохондриальных ферментных комплексов, которые приводят к подавлению аэробного синтеза энергии. Актуальным направлением концепции нейропротекции является восстановление энергообеспечения в поврежденных нейронах. В связи с этим выявление механизмов дизрегуляции внутриклеточных нейропротективных систем при ишемическом повреждении головного мозга, оказывающих антиапоптотическое действие, произведенное в диссертационной работе, является очень важным и своевременным. В современных условиях, особый интерес представляют возможные универсальные регуляторы митохондриогенеза, митохондриальной динамики, аэробного метаболизма и энергетического гомеостаза, одним из которых является, открытый в конце прошлого века транскрипционный коактиватор PGC-1 α (peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator 1 α), координирующий механизмы выживания клеток посредством интеграции сигнальных систем.

Целью диссертационного исследования стало изучение динамики экспрессии и активности PGC-1 α и влияние его положительной модуляции на внутриклеточные нейропротективные системы и неврологические функции в раннем постишемическом периоде на модели фотоиндуцированного тромбоза префронтальной коры. Для изучения морфофункциональных нарушений в ЦНС при ишемии головного мозга, автором выбрана неинвазивная стандартизированная модель фотохимического ишемического повреждения, воспроизводящая патогенез ишемического инсульта с высокой точностью. Для изучения динамики молекулярно-клеточных нарушений использован ряд современных методов (вестерн-блот, ИФА, ВЭЖХ, МРТ, иммуногистохимический анализ) полностью удовлетворяющих поставленной цели.

В развитии ишемического повреждения ткани мозга автором впервые выявлен единый триггерный механизм дизрегуляции внутриклеточных нейропротекторных систем. Доказано, что фармакологические препараты с экспериментально и клинически подтвержденным нейропротекторным действием реализуют эффекты посредством положительной модуляции транскрипционного коактиватора PGC-1 α . В рамках исследования впервые показано, что сукцинатный рецептор SUCNR1 характеризуется уникальной суперэкспрессией при ишемии, что определяет высокий потенциал сукцинатсодержащих препаратов (в исследовании это ЭМГП сукцинат) как положительных модуляторов PGC-1 α в раннем постишемическом периоде. Данный факт представляет особый интерес, тк одной из первых реакций ткани мозга на ишемию является активация анаэробного гликолиза, что сопровождается усилением образования лактата, формируя метаболический ацидоз. Ацидоз угнетает метаболические реакции и ионный транспорт, наблюдается ингибирование НАД/НАДН-зависимого пути окисления, что, как следствие, приводит к «субстратному голоду» и снижению содержания АТФ. Недостаток НАД/НАДН-зависимого окисления компенсируется за счет более интенсивной работы сукцинатдегидрогеназы, что позволяет восполнить недостаток энергии. Таким образом, PGC-1 α можно оценивать как маркер, позволяющий определить не только выраженность повреждения мозга вследствие развития заболевания, но и оценить эффективность проводимой терапии, что определяет высокую научно-практическую значимость работы.

Цель и задачи исследования сформулированы четко, что дает ясное представление о работе. Выводы обоснованы необходимыми и достаточными экспериментальными материалами. Иллюстрации информативны. Результаты отражены в 22-х печатных работах из списка, рекомендованного ВАК, в том числе зарубежных. Актуальность и новизна исследования, теоретическое и практическое значение полученных данных для патофизиологии и перспективность использования результатов в практической медицине позволяют считать, что работа Шаковой Ф.М. соответствует требованиям, предъявляемым ВАК к докторским диссертациям.

Таким образом, диссертационная работа Шаковой Фатимат Мухамедовны «Механизмы дизрегуляции внутриклеточных нейропротективных систем при ишемическом повреждении головного мозга (экспериментальное исследование)» является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, содержащей решение важной проблемы патологической физиологии – выявление закономерностей регуляции внутриклеточных защитных систем в условиях ишемического инсульта и оценку подходов фармакологической коррекции. 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 (в действующей редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3 - Патологическая физиология.

Профессор, доктор биологических наук,
заведующий кафедрой нормальной физиологии
им. Н.Ю. Беленкова, директор института
фундаментальной медицины
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Мухина Ирина Васильевна

Даю согласие на обработку
и хранение персональных данных
«23» января 2023 г

Мухина Ирина Васильевна

Контактные данные:

Наименование организации: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России)

Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Тел.: +79047975550

E-mail: mukhinaiv@pimunn.ru



Подпись руки И.В. Мартыновой
заверяю
Заместитель начальника
управления кадрами
по образованию И.В. Мартынова
дата _____