

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

Тел./факс +7 (812) 702-37-30

e-mail: fmrc@almazovcentre.ru

ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

30.04.2026 № 02-05-4065/26  
на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора по  
научной работе

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
академик РАН доктор медицинских наук,  
профессор



А.О. Конради

« 30.04.2026 » 20 26 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Вадюхина Матвея Анатольевича на тему «Нейроваскулярные и иммунные аспекты клеточно-тканевого ответа при инфаркте головного мозга в разные периоды постнатального онтогенеза», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 1.5.23. Биология развития, эмбриология

#### Актуальность темы выполненной работы

Ишемический инсульт занимает одну из лидирующих позиций в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности населения, оставаясь актуальной медико-социальной проблемой по всему миру. Несмотря на развитие современных методов реперфузионной терапии, включая тромболитические и эндоваскулярные вмешательства, а также активную разработку новых нейропротективных средств, эффективность лечения данной нозологии остается ограниченной. Во многом это может объясняться многогранностью патогенетических механизмов, происходящих в головном мозге при ишемии, включая сложные системы регуляции клеточно-тканевого ответа.

В современной научной литературе лишь единичные работы посвящены изучению указанных процессов с позиций биологии развития и эмбриологии. Тем не менее, на сегодняшний день известно, что на эмбриональном этапе формирования головного мозга закладываются ключевые программы нейрогенеза, ангиогенеза, межклеточной коммуникации, а также иммуногенеза, однако их модификация в постнатальном онтогенезе и реактивация в условиях ишемического повреждения недостаточно изучены.

Следует отметить, что значительная часть современных исследований, посвященных изучению патогенеза ишемического инсульта, выполнена на

экспериментальных моделях. Несмотря на их несомненную научную ценность, возможности экстраполяции полученных результатов на человека ограничены вследствие межвидовых различий на уровне геномики, протеомики, метаболомики и особенностей иммунной реактивности. Это во многом объясняет трудности трансляции экспериментальных данных в клиническую практику и относительно низкую эффективность ряда нейропротективных стратегий. В связи с этим исследования, основанные на анализе аутопсийного материала человека, обладают особой значимостью.

Многочисленные исследования демонстрируют более тяжелое течение ишемического инсульта у лиц пожилого возраста. Помимо очевидного влияния сопутствующей коморбидной патологии, высоко вероятно, что направленность эндогенных механизмов регуляции клеточно-тканевого ответа также вносит серьезный вклад в патогенез заболевания. Однако, на клеточном и молекулярном уровнях возраст-ассоциированная модуляция нейрогенеза, ангиогенеза, воспалительной реакции, компенсаторно-адаптационного и пластического потенциала нервной ткани остается противоречивой, а влияние ишемического повреждения на выраженность перечисленных изменений практически не изучено.

Таким образом, проведенное М.А. Вадюхиным исследование направлено на выявление возрастных особенностей нейроваскулярных взаимодействий и раскрытие механизмов клеточно-тканевого ответа, позволяющих определить выраженность пластических и репаративных процессов в коре головного мозга в норме и при ишемическом инсульте, и является несомненно актуальным, научно обоснованным и перспективным как с фундаментальной, так и с клинической точки зрения. Следует отметить, что комплексное изучение конкретных маркеров клеточной гибели, нейро- и ангиогенеза, иммунных клеток и сигнальных каскадов в головном мозге является интересным и перспективным направлением для повышения точности диагностики и эффективности терапевтических стратегий у пациентов с ишемическим инсультом и другими патологиями, связанными с нейродегенерацией и нейровоспалением.

#### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационное исследование М.А. Вадюхина соответствует приоритетным направлениям развития биомедицинской науки, в частности фундаментальным и прикладным исследованиям в области биологии развития нервной ткани. Работа органично вписывается в современные научные концепции, направленные на изучение

клеточных и молекулярных механизмов повреждения и репарации, нейроваскулярных взаимодействий, а также возрастных аспектов функционирования структур головного мозга. Полученные М.А. Вадюхиным данные расширяют существующие представления о закономерностях нейрогенеза, ангиогенеза и иммунных реакций в головном мозге в рамках реализации клеточно-тканевого ответа на ишемическое повреждение, что соответствует актуальным задачам фундаментальной медицины и трансляционных исследований.

Практическая направленность работы обуславливает ее значимость для системы здравоохранения в целом, поскольку ишемический инсульт является одной из ведущих причин смертности и стойкой утраты трудоспособности населения. Выявленные закономерности клеточно-тканевого ответа и возрастные особенности регенераторных процессов создают научную основу для совершенствования подходов к диагностике, лечению и реабилитации пациентов, а также для разработки персонализированных терапевтических стратегий. Таким образом, результаты исследования имеют потенциал внедрения в клиническую практику и образовательный процесс, способствуя повышению эффективности медицинской помощи и снижению социально-экономических потерь, связанных с цереброваскулярной патологией.

### **Новизна исследования и полученных результатов**

В данном диссертационном исследовании на основании сравнительного морфологического анализа особенностей гистоархитектоники коры головного мозга в норме и при ишемическом инсульте выявлены закономерности нейрогенеза, ангиогенеза и клеточно-тканевого ответа в постнатальном онтогенезе.

Впервые на основании ко-локализации маркеров зрелых и метаболически активных нейронов (NeuN, NSE) и апоптотической гибели (caspase-3) показана модуляция интенсивности нейрогенетического потенциала и пластичности нервной ткани в норме и в условиях нейродегенерации. Установлено, что при ишемии коры головного мозга снижается экспрессия NeuN и NSE на фоне резкого увеличения доли caspase-3<sup>+</sup> нейронов, что указывает на «скрытое» повреждение клеток с сохраненной цитоархитектоникой и истощение механизмов нейрогенеза, особенно выраженные в старших возрастных группах. Был разработан индекс caspase-3<sup>+</sup>/NeuN<sup>+</sup> нейронов, отражающий угнетение нейрогенетического потенциала в зоне пенумбры в когорте пожилых пациентов. Кроме того, при анализе экспрессии ключевых генов PI3K/Akt-сигналинга обнаружено преобладание проапоптотических и провоспалительных

эффектов вследствие активации оси PI3K/Akt/FOXO3A у пожилых людей, что указывает на возрастную инволюцию нейрогенетического, пластического и репаративного потенциала нервной ткани.

Впервые при анализе ко-локализации CD31<sup>+</sup>CD105<sup>+</sup>TGF- $\beta$ , экспрессии участников триггерных сигнальных путей TGF- $\beta$  (*SMAD2*, *SMAD3*, *MMP2*, *MMP9*) и NF $\kappa$ B (*RELA(p65)*) показана активация эндотелиальных клеток, приводящая к выраженному ангиогенезу, регулируемому VEGF-A, особенно у лиц молодого возраста. Это сопровождается увеличением продукции TGF- $\beta$  и NF $\kappa$ B как ключевых триггеров синтеза провоспалительных цитокинов и миграции иммунных клеток в рамках клеточно-тканевого ответа на ишемическое повреждение.

Впервые, у молодых обнаружено доминирование CD68<sup>+</sup>CD163<sup>+</sup> фенотипа макрофагов в воспалительном инфильтрате, что указывает на высокий потенциал тканевой пластичности и репарации нервной ткани. Напротив, преобладание провоспалительного CD68<sup>+</sup>CD163<sup>-</sup> фенотипа макрофагов у пожилых способствует вторичному повреждению нейронов. Среди других участников иммунного воспаления обнаружили увеличение количества NK и NKT клеток у лиц молодого возраста, возраст-ассоциированную потерю IFN-опосредованной цитотоксичности, усиленную миграцию Т-лимфоцитов у пожилых. Установленные различия в соотношении NK/NKT/Т-клеток и степени ко-локализации CD3<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>CD56 при инфаркте мозга отражают механизмы возрастной модуляции клеточно-тканевого ответа, в том числе определяя характер вторичного повреждения нейронов.

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

В диссертационном исследовании М.А. Вадюхина продемонстрирована возраст-ассоциированная динамика нейрогенеза и ангиогенеза, раскрыты компенсаторно-адаптационные механизмы клеточно-тканевого ответа вещества головного мозга в условиях ишемии, значимость которых, в том числе, важна для понимания патогенеза нейродегенеративных и нейровоспалительных заболеваний. Дополнены фундаментальные знания о биологии развития нервной ткани, а именно способности элементов нейроваскулярной единицы к поддержанию локального гомеостаза, регулирующего нейрогенез, выживаемость, адекватный метаболизм и репарацию нейронов (NeuN, NSE, caspase-3). Направленность модуляции сигнальных путей PI3K/Akt/mTOR и PI3K/Akt/FOXO3a в нервной ткани различается в зависимости от периода постнатального онтогенеза. Так, у лиц пожилого возраста наблюдается

угнетение нейрогенеза и метаболической активности нейронов, нейродегенерация, активация участников каскада апоптотической гибели и смещение PI3K/Akt-сигналинга в сторону FOXO3A-зависимых проапоптотических программ, что отражает возрастную инволюцию нейропластичности, особенно усугубляемую в условиях ишемии. Не менее важным теоретическим результатом является описание возрастных особенностей биологии развития кровеносных сосудов, компенсаторного потенциала ангиогенеза, в том числе его роли при реализации пластичности нервной ткани в физиологических условиях и при ишемическом повреждении. При старении в нервной ткани происходит дисрегуляция нейроваскулярных взаимодействий и угнетение эмбриональных программ нейрогенеза и ангиогенеза, которые можно рассматривать в качестве предрасполагающих факторов развития нейродегенеративных состояний. Установленная роль TGF- $\beta$  как медиатора, связывающего повреждение компонентов гематоэнцефалического барьера с запуском воспалительного каскада и миграцией иммунных клеток различных фенотипов (NK- и NKT-клетки, Т-лимфоциты, макрофаги), раскрывает единую возраст-модулированную систему клеточно-тканевого ответа головного мозга, в которой изменения степени нейро- и ангиогенеза, нейровоспаления, дегенерации и клеточной гибели формируют взаимосвязанный патогенетический континуум.

Практическая значимость исследования заключается в повышении точности морфологической диагностики и клинического прогнозирования у пациентов с ишемическим инсультом: применение оценки ко-локализации маркеров NeuN<sup>^</sup>NSE<sup>^</sup>caspase-3 для выявления скрытого нейронального повреждения, а также иммунных маркеров CD3, CD45, CD56, CD68, CD163 для верификации фенотипов воспалительных, уточняет объем ишемического повреждения и характер нейровоспаления. Полученные в настоящем исследовании данные являются фундаментом для формирования персонализированных подходов к лечению и реабилитации пациентов с ишемическим инсультом, а также при других состояниях, связанных с нейродегенерацией и нейровоспалением.

В результате проведенного исследования решена актуальная научная задача – выявлены возрастные особенности нейроваскулярных взаимодействий, раскрыты механизмы клеточно-тканевого ответа, определяющие направление и выраженность пластических и репаративных процессов коры головного мозга в норме и при ишемическом инсульте.

### **Личный вклад автора**

Все этапы проведенного научного исследования: постановка цели и задач, выбор методов, получение, анализ и статистическая обработка результатов, формулирование основных положений и выводов, теоретической и практической значимости, а также новизны полученных результатов, выполнены автором самостоятельно. Автором лично проведен подбор и анализ научной литературы в русле выбранной темы, разработан дизайн исследования, скомплектованы базы данных и цифровой архив изображений, к анализу привлечен комплекс современных методов биологии развития, эмбриологии. В ходе реализации научной работы диссертант лично выполнял анализ медицинской документации, гистологическое (окрашивание гематоксилином и эозином, окрашивание по Нисслю), иммуногистохимическое (с антителами к CD31, VEGF), морфометрическое исследования, мультиплексный иммунофлуоресцентный анализ (ко-локализация NeuN<sup>^</sup>NSE<sup>^</sup>Caspase 3, CD31<sup>^</sup>TGF- $\beta$ <sup>^</sup>CD105, CD68<sup>^</sup>CD163<sup>^</sup>TGF- $\beta$ <sup>^</sup>Vimentin, CD45<sup>^</sup>CD56<sup>^</sup>CD3), молекулярно-генетический анализ (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IFNG, RELA/p56, SMAD2, SMAD3, MMP2, MMP9, PIK3CA, AKT2, MTOR, FOXO3A), интерпретировал полученные результаты и проводил статистический анализ. Диссертантом в соавторстве подготовлены к печати публикации по теме диссертационной работы.

### **Рекомендации по использованию результатов работы и выводов**

Результаты диссертационного исследования представляют значительный интерес для развития фундаментальных и трансляционных направлений в области биологии развития, клеточной биологии, патофизиологии и нейробиологии. Установленные закономерности возрастной модуляции нейрогенеза, ангиогенеза и клеточно-тканевого ответа расширяют представления о реактивации эмбриональных программ в постнатальном онтогенезе и могут быть использованы при разработке моделей ишемического повреждения нервной ткани. Важным методологическим следствием является обоснование необходимости возрастной стратификации выборки при проведении экспериментальных биомедицинских исследований.

При патологоанатомической диагностике инфаркта мозга целесообразно использование комплексной панели иммуногистохимических и молекулярных маркеров (NeuN, NSE, caspase-3, CD31, VEGF, CD105, TGF- $\beta$ , CD68, CD163, CD3, CD45, CD56), позволяющей повысить чувствительность и специфичность оценки дегенеративных

изменений, степени ангиогенеза и характера нейровоспаления. Использование интегративного индекса caspase-3<sup>+</sup>/NeuN<sup>+</sup> нейронов обеспечивает выявление «скрытого» нейронального повреждения и уточняет степень угнетения нейрогенетического потенциала и границ инфаркта мозга.

В клинической практике результаты исследования могут быть использованы для совершенствования прогнозирования течения ишемического инсульта и оптимизации лечебно-реабилитационных мероприятий с учетом возраста. Полученные М.А. Вадюхиным результаты обосновывают дифференцированный подход: у молодых целесообразна стимуляция репаративных механизмов, в то время как у пожилых – подавление проапоптотических и провоспалительных каскадов; полученные данные формируют основу для разработки персонализированных терапевтических стратегий и поиска новых молекулярных мишеней нейропротекции.

Материалы диссертационного исследования М.А. Вадюхина могут быть также рекомендованы к использованию в образовательном процессе медицинских вузов и учреждений последипломного образования на территории Российской Федерации.

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебный процесс Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Университетской клинической больницы № 3 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (акт № 726 от 17.10.2025), а также внедрены в учебный процесс Института трансляционной медицины и биотехнологии Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Биология развития, эмбриология», читаемой аспирантам по научной специальности 1.5.23. Биология развития, эмбриология (акт № 745 от 17.10.2025).

#### **Количество печатных работ**

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 2 научные статьи в научных изданиях, индексируемых в наукометрической базе данных RSCI; 2 статьи в издании, индексируемом в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежной конференции).

#### **Достоинства и недостатки оформления диссертации**

Диссертационная работа представляет собой рукопись на русском языке объемом 244 страницы машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы

описания материалов и методов, главы с результатами собственного исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 62 рисунками. Список цитируемой литературы включает 303 источника, из которых 33 отечественных, 270 – зарубежных.

Во введении диссертации автором обоснована актуальность исследования, четко сформулированы цель и задачи, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

В первой главе проведен глубокий и последовательный анализ современных данных о реализации механизмов нейроваскулярного сопряжения и клеточной пластичности как на этапе эмбриональной закладки головного мозга, так и в постнатальном онтогенезе. Особое внимание уделено сходству механизмов эмбрионального развития и постишемической репарации.

Во второй главе подробно описаны распределение пациентов по возрастным группам, характеристика аутопсийного материала, исчерпывающие критерии включения и исключения. Также подробно описаны методы исследования. Следует подчеркнуть высокий уровень статистической обработки, обеспечивающий воспроизводимость и достоверность полученных данных.

В главе, посвященной результатам собственного исследования, представлены оригинальные данные о возрастной трансформации клеточно-тканевого ответа при инфаркте головного мозга. Автором проведен комплексный морфологический и молекулярный анализ нейрогенеза, ангиогенеза и иммунных взаимодействий в различные периоды постнатального онтогенеза, выявлены закономерности их изменения в зависимости от возраста. Полученные результаты отличаются высокой степенью новизны, хорошо иллюстрированы и статистически обоснованы.

В главе обсуждения автором проведен глубокий анализ полученных результатов и их сопоставление с современными литературными данными, последовательно описаны выявленные закономерности и предложена обоснованная интерпретация с позиций биологии развития. Следует отметить логичность и аргументацию формулируемых научных выводов, а также их интеграцию с существующими представлениями о нейропластичности и репарации нервной ткани как в нормальных условиях, так и при ишемическом повреждении. Заключение, выводы и практические рекомендации логически вытекают из полученных результатов и отражают основные научные достижения работы, подчеркивая их теоретическую и прикладную значимость.

В целом диссертационная работа М.А. Вадюхина выполнена на высоком научно-методическом уровне, написана грамотным и понятным академическим языком, обладает четкой структурой и логичностью изложения. Выбор комплекса современных и взаимодополняющих методов представляется продуманным и адекватным поставленным задачам. Интерпретация результатов представляется последовательной и обоснованной, а сформулированные выводы – убедительными и соответствующими полученным данным, что свидетельствует о высокой научной зрелости автора, целостности и завершенности исследования.

Принципиальных замечаний и вопросов по содержанию диссертационной работы нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Вадюхина Матвея Анатольевича на тему: «Нейроваскулярные и иммунные аспекты клеточно-тканевого ответа при инфаркте головного мозга в разные периоды постнатального онтогенеза» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи современной медицинской науки – выявлены возрастные особенности нейроваскулярных взаимодействий, раскрыты механизмы клеточно-тканевого ответа, определяющие направление и выраженность пластических и репаративных процессов коры головного мозга в норме и при ишемическом инсульте, имеющей существенное значение для специальности 1.5.23. Биология развития, эмбриология (медицинской науки).

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов представленная диссертация полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 г. (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Вадюхин Матвей Анатольевич заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 1.5.23. Биология развития, эмбриология.

Отзыв на диссертационную работу М.А. Вадюхина подготовлен заведующим научно-исследовательской лабораторией патологии мозгового кровообращения РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, доктором биологических наук, профессором В.Б. Семенютиным. Диссертационная работа и настоящий отзыв обсуждены и одобрены на совместной научной конференции научно-исследовательской лаборатории патологии мозгового кровообращения и научно-исследовательской лаборатории патоморфологии нервной системы «Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А. Л. Поленова» – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №11 от 29.04.2026 г.).

Заведующий НИЛ патологии мозгового кровообращения  
РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России, доктор биологических наук  
(3.3.3. Патологическая физиология),  
профессор



Владимир Борисович Семенютин

« 29 » 04 2026 г.

Подпись д.б.н., профессора В.Б. Семенютина заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор



Александр Олегович Недошин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России). Адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, улица Аккуратова, д. 2. Тел.: +7(812) 702-37-30; Web-сайт: <https://www.almazovcentre.ru>; E-mail: [fmrc@almazovcentre.ru](mailto:fmrc@almazovcentre.ru)