

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Салминой Аллы Борисовны на диссертационную работу Вадюхина Матвея Анатольевича на тему «Нейроваскулярные и иммунные аспекты клеточно-тканевого ответа при инфаркте головного мозга в разные периоды постнатального онтогенеза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

1.5.23. Биология развития, эмбриология

Актуальность избранной темы

Диссертация М.А. Вадюхина посвящена изучению механизмов взаимодействия нейроваскулярного и иммунного механизмов регуляции пластичности головного мозга при ишемическом повреждении в разные периоды онтогенеза. Актуальность этого направления обусловлена несколькими аспектами: а) недостаточная изученность механизмов развития и старения головного мозга, определяющих его устойчивость к действию повреждающих факторов, в том числе ишемии/гипоксии; б) ограниченность существующих представлений об изменениях нейропластичности на разных этапах онтогенеза, в том числе в контексте изменения межклеточной коммуникации в нейроваскулярной единице; в) высокая распространенность ишемического повреждения головного мозга, приводящего к значительному неврологическому дефициту и снижению качества жизни пациентов; г) недостаточная изученность клеточно-молекулярных механизмов ишемического повреждения головного мозга, в том числе с позиции нарушения сосудистого и иммунного гомеостаза; д) потребность в идентификации новых молекулярных маркеров физиологической и патологической (индуцированной ишемией/гипоксией) пластичности центральной нервной системы для разработки эффективных протоколов ее коррекции, в том числе в контексте дифференцированного подхода, учитывающего возраст пациента.

Несмотря на значительный прогресс, который был достигнут в последние несколько десятилетий в изучении механизмов повреждения и восстановления ткани головного мозга при ишемии, по-прежнему ключевым лимитирующим фактором в таких работах является ограниченность наших представлений о вкладе физиологической, возраст-ассоциированной нейропластичности в ответ ткани на повреждение, о клеточно-молекулярных механизмах нейровоспаления и возможностях восстановления ткани после повреждения.

Диссертационное исследование, выполненное М.А. Вадюхиным, имело своей целью анализ взаимодействия нейроваскулярных и иммунных факторов при инфаркте коры головного мозга в разные периоды индивидуального развития организма, что, несомненно, является актуальным как для фундаментальных и трансляционных исследований в нейронауках, так и для решения задач биологии развития, изучающей основные закономерности онтогенеза, адаптационные и компенсаторные механизмы в живых системах, закономерности реализации клеточной и тканевой пластичности в норме и при патологии, эффекты внешних факторов в отношении механизмов поддержания тканевого гомеостаза.

В целом, диссертационная работа М.А. Вадюхина является, несомненно, актуальным исследованием, обладающим очевидными перспективами дальнейшего развития и использования полученных результатов в практике молекулярной, трансляционной и клинической медицины, биологии развития.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, представленных в работе М.А. Вадюхина, обусловлена следующими аспектами: а) выполнение исследований на репрезентативной когорте (184 человека, из которых 154 имели инфаркт мозга, а 30 составили группу контроля) с клинически, визуализационно и гистологически подтвержденным диагнозом, а также с учетом исчерпывающего перечня критериев включения и исключения в группы; б) использование современных протоколов гистологии, иммуногистохимии (в том числе мультиплексной флуоресцентной иммуногистохимии), методов молекулярной генетики, анализа и обработки данных; в) сравнение данных, полученных в разных возрастных группах (18-44, 45-59, 60-74 лет), для оценки особенностей нейроваскулярного и иммунного контроля повреждения и нейровоспаления в различные периоды онтогенеза; г) применение широкого спектра анализируемых маркерных молекул, характеризующих как пластический потенциал, так и повреждение ткани головного мозга при ишемии; д) применение нескольких взаимодополняющих подходов к статистической обработке полученных данных; е) обсуждение полученных результатов с использованием современных данных российских и международных исследований.

Указанные подходы, реализованные автором при выполнении исследования, позволили получить результаты, обладающие новизной, оригинальностью и не вызывающие вопросов, связанных с их научной обоснованностью. Все положения, выносимые на защиту, и выводы диссертационной работы сформулированы на основе полученных результатов и полностью отвечают поставленным задачам.

Таким образом, диссертация содержит новые, интересные, оригинальные и научно обоснованные результаты, которые получены с использованием современных методологических подходов, корректно интерпретированы и проанализированы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Считаю, что к числу наиболее важных и интересных результатов работы М.А. Вадюхина, которые характеризуют новизну исследования, можно отнести следующие:

а) различия в структуре факторов риска развития ишемического повреждения головного мозга в разные возрастные периоды, что, с одной стороны, отражает более высокий пластический потенциал у лиц молодого возраста, с другой стороны - возраст-ассоциированные события - уменьшение числа нейронов, снижение размеров перикариона пирамидных клеток, вакуолизация цитоплазмы, гиалиноз стенки микрососудов, нарушения регуляции в пределах нейроваскулярной единицы головного мозга по мере старения, а также коморбидный фон, присутствующий у пациентов старших возрастных групп (гиподинамия, гиперлипидемия, тромбозы, ИБС, ХОБЛ, анемия, нейродегенерация);

б) подтверждение высокого пластического (репаративного) потенциала коры головного мозга у лиц молодого возраста: отсутствие некротической трансформации зоны ишемии, большая сохранность жизнеспособных нейронов, формирование глиального рубца, меньшая выраженность ангиопатии, значимая стимуляция неоангиогенеза, относительно низкая экспрессия проапоптотической каспазы-3, быстрая мобилизация и миграция активированных макрофагов в очаг повреждения с последующим значительным нарастанием количества клеток цитопротективного M2 фенотипа;

в) феномен возраст-зависимого истощения пула нейронов в зоне пенумбры, вероятно, вследствие нарастающего дефицита репаративного нейрогенеза, истощения пула ангиогенных клеток и снижение продукции проангиогенных молекул (VEGF) клетками нейрональной природы, приводящие к подавлению неоангиогенеза в зоне

повреждения, а также возраст-сопряженного нарастания выраженности механизмов деструкции внеклеточного матрикса и преобладания провоспалительного ответа над репаративным;

г) доказательство высокой диагностической ценности мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа ткани для идентификации ключевых механизмов сопряжения нейроваскулярного и иммунного контроля развития, повреждения и восстановления ткани головного мозга во всех возрастных группах, в том числе в контексте редукции числа микрососудов и снижения ангиогенной активности у лиц пожилого возраста, изменения соотношения различных фенотипов макрофагов и микроглии в очаге повреждения;

д) отсутствие эффективной конверсии активированных клеток локального иммунного ответа в M2 фенотип с сохранением клеток M1 фенотипа у лиц пожилого возраста, что отражает присутствие провоспалительного «фона», связанного с наличием хронического нейровоспаления при старении головного мозга;

е) феномен разобщения взаимодействия клеток эндотелиальной и макрофагальной/микроглиальной природы и угнетения лимфоцитарного ответа на ишемическое повреждение с преобладанием цитотоксического фенотипа клеток локального иммунного ответа у лиц пожилого возраста, препятствующий эффективной репарации ткани и способствующий прогрессированию повреждения нейронов коры;

ж) разнонаправленные изменения экспрессии PI3K/Akt/mTOR и PI3K/Akt/FOXO3a сигнальных путей, характерные изменения NFκB, TGF-β, MMP2/9 сигнальных путей, а также экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов в динамике онтогенеза, в том числе при ишемии головного мозга.

Достоверность полученных данных автор подтвердил сравнением результатов разных способов оценки механизмов повреждения ткани, примененных в работе (гистология, морфометрия, иммуногистохимия, молекулярно-генетический анализ), в частности, М.А. Вадюхин неоднократно обращается в тексте работы к сопоставлению результатов, полученных разными методами, делая при этом обоснованные заключения о соответствии их по возрастным группам, механизмам развития или патогенеза, срокам манифестации ишемического повреждения.

В совокупности это убеждает в том, что все полученные результаты обладают несомненной новизной и достоверностью, получены с соблюдением принципов контроля качества выполняемого исследования.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость выполненного исследования связана с получением новых данных, раскрывающих особенности развития головного мозга в контексте изменения его пластичности и устойчивости к действию повреждающего фактора (ишемия) в различные периоды онтогенеза. Применение широкого спектра маркерных молекул позволило автору идентифицировать новые закономерности ответа ткани при дисрегуляции нейроваскулярного и иммунного механизмов в коре головного мозга человека.

Практическая значимость выполненной работы связана с идентификацией наиболее информативных маркеров клеточно-тканевого ответа при инфаркте головного мозга, а также с возможностями использования результатов исследования для персонализации подходов к фармакологической коррекции повреждения головного мозга в разные возрастные периоды.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Полученные результаты могут быть рекомендованы к применению в биологии развития (при планировании и выполнении экспериментальных исследований, ориентированных на получение новых знаний о развитии, старении центральной нервной системы, о межклеточных взаимодействиях, определяющих адаптивные и компенсаторные возможности головного мозга при действии неблагоприятных факторов внешней среды), в экспериментальной и клинической нейроморфологии (при анализе маркеров повреждения и восстановления ткани головного мозга), патологической физиологии (при изучении патогенеза ишемического повреждения головного мозга, при оценке фенотипической конверсии клеток глии при нейровоспалении), а также в высшем образовании в области медицины и биологии.

Все указанные направления использования результатов диссертационного исследования М.А. Вадюхина могут быть реализованы в образовательных учреждениях и научных центрах Российской Федерации. Следует отметить, что

материалы диссертации уже внедрены в учебный и лечебный процесс профильных образовательных и клинических учреждений.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация М.А. Вадюхина «Нейроваскулярные и иммунные аспекты клеточно-тканевого ответа при инфаркте головного мозга в разные периоды постнатального онтогенеза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствует паспорту научной специальности 1.5.23. Биология развития, эмбриология; области исследования диссертационной работы соответствуют пунктам 1, 2, 3, 13.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

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, 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежной конференции).

Оценка содержания работы, ее завершенности в целом

Диссертация изложена на 244 страницах, имеет стандартную структуру, состоит из введения, обзора литературы, глав, излагающих материалы и методы, результаты исследования, обсуждение полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертация написана хорошим академическим языком, логично, последовательно, читается с интересом.

Во введении автор обосновывает актуальность и степень разработанности темы исследования, формулирует цель, задачи, характеризует научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, методологию исследования, оценивает личный вклад в работу, степень достоверности, апробацию результатов, формулирует 3 положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы написан с достаточной степенью детализации, в нем автор фокусирует внимание на различных механизмах пластичности центральной нервной системы, ее развития в норме и при патологии. Знакомство с этим разделом диссертации убеждает в том, что автор обладает широким кругозором и хорошим аналитическим мышлением.

В главе, описывающей материалы и методы, автор последовательно и скрупулезно описывает все примененные исследовательские протоколы, характеризует группы пациентов, критерии включения и исключения, выбранные методы статистической обработки данных.

Две главы работы посвящены подробной характеристике полученных результатов. К несомненным достоинствам этого раздела диссертации следует отнести логичность и структурированность изложения, высокое качество иллюстративного материала, наличие резюмирующих текстовых фрагментов в каждом из разделов, присутствие элементов критического анализа полученных данных и их сравнительной оценки при выполнении разных протоколов.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автор подтверждает свои аналитические возможности и то, что он является полностью сформированным исследователем, способным решать серьезные научные задачи, в том числе требующие анализа многопараметрических данных. Важным заключением, к которому приходит автор на основании полученных им результатов, является то, что головной мозг на протяжении постнатального онтогенеза сохраняет способность к частичной реактивации эмбрионально-заложенных морфогенетических программ (нейрогенез, неоангиогенез), в том числе в условиях ишемического повреждения. При этом автор справедливо указывает на то, что в молодом и среднем возрасте в силу сохранения скоординированной активности нейроваскулярных и иммунных механизмов, адаптационный потенциал головного мозга достаточно высок, чтобы обеспечить восстановление ткани после ишемического повреждения, тогда как в пожилом возрасте преобладание воспалительных нарушений ограничивает репаративные возможности ткани центральной нервной системы. Активность каждого из указанных механизмов можно проследить по экспрессионному профилю клеток нейрональной, глиальной, эндотелиальной, макрофагальной природы, что дает возможность характеризовать направленность клеточно-тканевого ответа в

физиологических и патологических условиях. Этот раздел работы автор иллюстрирует 3-мя оригинальными схемами, отражающими основные находки.

В разделе «Заключение» автор систематизирует ключевые результаты работы, которые затем представляет в 6 выводах и практических рекомендациях.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат соответствует содержанию диссертации. Он хорошо структурирован и иллюстрирован, в нем отражены все ключевые разделы работы, основные результаты и итоги анализа данных, подтверждающие выводы и положения, выносимые на защиту.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

В целом, диссертация М.А. Вадюхина производит позитивное и целостное впечатление, однако при знакомстве с работой возникли **следующие замечания и комментарии:**

1) В «Обзоре литературы» отсутствуют рисунки или таблицы, иллюстрирующие основные представления о механизмах развития головного мозга и его повреждения при ишемии, которые стали основой для обоснования актуальности работы и формулировки автором цели и задач исследования.

2) Раздел «Заключение» выиграл бы от присутствия оригинальной схемы, описывающей ключевые отличия в исследованных механизмах пластичности головного мозга в каждом из возрастных периодах в норме и при ишемическом повреждении.

3) В тексте диссертации встречаются неудачные термины, например, «нейрогенетический потенциал», «клетки-типперы», «клетки-столбы», «распределение слабого NeuN/NSE сигналинга», «круциальная роль», «круциальные сигнальные системы», «круциальный сенсорный фактор метаболического состояния», «инфламмаджинг» и др., а также единичные пунктуационные и грамматические ошибки.

4) Интерпретация коэкспрессии NeuN и NSE в качестве маркера метаболической активности нейронов весьма дискутабельна, поэтому предположения автора о связи

этой экспрессии с «метаболическим потенциалом нервной ткани» (например, на стр. 120-123) преждевременны.

Однако все указанные замечания не влияют на общее, сугубо положительное впечатление от диссертации.

В порядке научной дискуссии хотелось бы задать автору **следующие вопросы:**

1) Как, по мнению автора, может меняться активность и вклад в адаптивную пластичность нейрогенных ниш взрослого головного мозга после ишемического повреждения коры, исходя из полученных результатов диссертационного исследования?

2) Какие прямые или косвенные признаки нарушения структурно-функциональной целостности гематоэнцефалического барьера регистрировались у лиц разных возрастных групп? Что, по мнению автора, является основной причиной редукции микрососудистого русла в коре головного мозга у лиц пожилого возраста?

3) Какие, по мнению автора, молекулы из числа исследованных в работе являются наиболее перспективными для: а) оценки физиологических механизмов развития и старения головного мозга; б) анализа дизрегуляторных механизмов повреждения ткани при ишемии?

4) Какие, по мнению автора, наиболее перспективные направления дальнейших исследований в области биологии развития головного мозга могут быть сформулированы с учетом результатов работы?

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.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник
ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук»
доктор медицинских наук
(3.3.3. Патологическая физиология),
профессор, член-корреспондент РАН

А.Б. Салмина

Подпись д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН А.Б. Салминой заверяю:

Ученый секретарь
ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук»
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник



Д.В. Сергеев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский центр неврологии и нейронаук» (ФГБНУ РЦНН), 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.80, тел.: +7 (499) 740-80-79. сайт: <https://www.neurology.ru>, E-mail: nko@neurology.ru

Дата « 28 » 04 2026 г.