

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы 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

Ишемический инсульт остается одной из наиболее значимых медицинских и социальноэкономических проблем так как занимает одну из лидирующих позиций по уровню заболеваемости, инвалидизации и смертности взрослого населения. Одну из ключевых ролей в прогнозе инсульта играет мультимодальное вторичное повреждение, пластичность нервной ткани, нейро- и ангиогенез в пенумбре. Понимание закономерностей развития элементов нейроваскулярной единицы в эмбриогенезе позволяет раскрыть механизмы физиологической регуляции нейрогенеза и ангиогенеза в постнатальном онтогенезе, а также возраст-ассоциированных особенностей клеточно-тканевого ответа при ишемическом повреждении. При ишемическом инсульте в зону пенумбры мигрируют различные популяции иммунных клеток (лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы и др.) в сочетании с активацией микроглии, однако практически отсутствуют исследования, посвященные иммунофенотипированию воспалительного инфильтрата и изменению локального гомеостаза нервной ткани в зависимости от его популяционного состава.

Анализ взаимодействия иммунных клеток и нейронов учитывая возрастные изменения нейрогенеза и ангиогенеза в норме и при ишемическом инсульте может способствовать не только пониманию молекулярных механизмов этих нарушений, но и разработке персонализированных стратегий нейротропной терапии и реабилитации при различных состояниях, связанных с нейродегенерацией и нейровоспалением.

Для решения поставленной цели были определены 5 задач.

Безусловным достоинством работы является использование комплекса классических и современных методов, удачно дополняющих друг друга: морфологических, иммуногистохимических (в т.ч. иммунофлуоресцентных), молекулярно-генетических и статистических методов. Гистологическое исследование выполняли на серийных срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, а также крезилвиолетом по Нисслю по стандартной методике. При этом были применены различные варианты морфометрии, в том числе компьютерной, что позволило перевести

результаты измерений на строгую количественную основу. Очевидно, что благодаря этому объективность полученных данных существенно возросла. Корректная статистическая обработка результатов подтвердила их достоверность.

Новизна настоящего диссертационного исследования заключается в том, что установлены возрастные различия нейрогенеза и пластичности коры головного мозга как в норме, так и при ишемическом инсульте формируются как результат сочетанного изменения нейрональной метаболической активности (NeuN, NSE), интенсивности апоптотической гибели (caspase-3) и профиля сигнальных путей PI3K/Akt/mTOR и PI3K/Akt/FOXO3a: в молодом возрасте сохраняется пул NeuN⁺NSE⁺ нейронов на фоне сбалансированной активации mTOR и FOXO3A, обеспечивая более высокий репаративный потенциал, тогда как у пожилых наблюдается практически полная утрата NeuN/NSE-сигналинга, резкое увеличение доли caspase-3⁺ нейронов и доминирование проапоптотической оси PI3K/Akt/FOXO3A, что отражает истощение механизмов нейрогенеза и пластичности пенумбры. Ишемическое повреждение коры головного мозга у лиц молодого возраста сопровождается усилением компенсаторного ангиогенеза, что проявляется увеличением количества CD31⁺/CD105⁺ эндотелиальных клеток и экспрессией проангиогенного VEGF-A в эндотелии и нейронах. Ишемия вызывает активацию участников сигнальных путей TGF- β и NF κ B, что приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, наиболее выраженной у пожилых. Характер нейровоспаления при ишемическом инсульте определяется возрастассоциированным смещением баланса: у молодых в коре головного мозга доминируют CD68⁺CD163⁺ макрофаги, CD45⁺CD56⁺CD3⁻ NK- и CD45⁺CD56⁺CD3⁺ NKT-клетки, что указывает на высокий потенциал тканевой пластичности и репарацию нервной ткани. В коре головного мозга пожилых пациентов NK/NKT-клетки замещаются профилем CD45⁺CD56⁻CD3⁺ Тлимфоцитов

Теоретическая значимость данного диссертационного исследования заключается в продемонстрирована возраст-ассоциированная динамика нейрогенеза и ангиогенеза, а также 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. Практическая значимость: полученные данные об особенностях возрастной модуляции нейроваскулярных и иммунных механизмов обосновывают необходимость персонализированного подхода к терапии и реабилитации пациентов с ишемическим

инсультом. У молодых пациентов целесообразна активация физиологических репаративных программ (PI3K/Akt/mTOR, VEGF-зависимого ангиогенеза), тогда как у пожилых приоритетным является подавление хронического воспаления и коррекция FOXO3A-, NFκB- и TGF-β/SMAD-опосредованных дисрегуляций. Выявленные 24 молекулярные мишени могут быть использованы для разработки таргетных биологических препаратов, направленных на восстановление нейроваскулярной целостности и репаративного потенциала мозга. Представленные подходы имеют потенциал практического применения не только при ишемическом инсульте, но и при других заболеваниях, сопровождающихся нейродегенерацией и нейровоспалением (болезнь Альцгеймера, черепно-мозговая травма, хроническая ишемия мозга)

Диссертация на тему «Нейроваскулярные и иммунные аспекты клеточно-тканевого ответа при инфаркте головного мозга в разные периоды постнатального онтогенеза» соответствует отрасли медицинских наук, паспорту научной специальности 1.5.23. Биология развития, эмбриология, областям исследования согласно пунктам: 1, 2, 3, 13.

Выводы диссертации соответствуют полученным результатам и задачам научной работы. 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). Отдельно хочется отметить высокое качество и наглядность иллюстративного материала.

Принципиальных замечаний к диссертации М.А. Вадюхина нет. В автореферате в полной мере изложены основные положения диссертации.

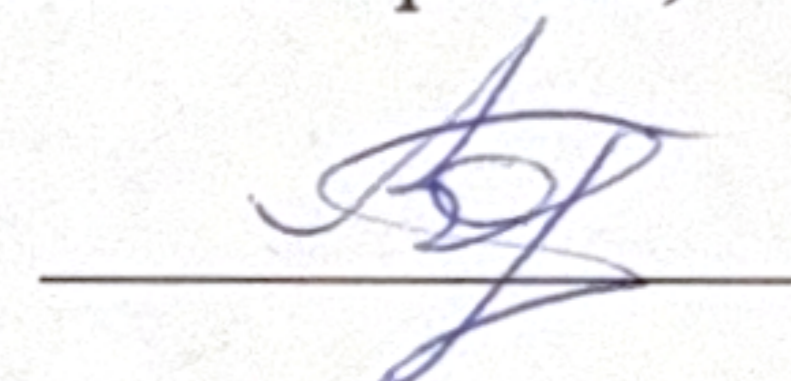
Заключение

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 научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, и 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 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Вадюхин Матвей Анатольевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 1.5.23. Биология развития, эмбриология.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и размещение персональных данных.

Профессор кафедры нервных и нейрохирургических болезней УО «БГМУ», доктор медицинских наук (3.1.14. Трансплантология и искусственные органы, 3.1.24. Неврология), профессор
Борисов Алексей Викторович



«12» «мая» 2026 г.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет». (УО «БГМУ»). Адрес: 220083, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, 83. Тел.: +375172521201 <https://www.bsmu.by/>; E-mail: bsmu@bsmu.by

Подпись д.м.н., проф. А.В. Борисова заверяю:

Ученый секретарь
УО «БГМУ»,
доктор медицинских наук, профессор



А.П.Романова

