

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор фармацевтических наук, профессор

В.В. Тарасов



18 февраля 2026 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания совместной конференции лаборатории гистологии и иммуногистохимии Центра доклинических исследований, лаборатории медицинской генетики, лаборатории молекулярной биологии и биохимии Центра ранних стадий разработки лекарственных препаратов и диагностических систем Института трансляционной медицины и биотехнологии Научно-технологического парка биомедицины, а также кафедры анатомии и гистологии человека Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Нейроваскулярные и иммунные аспекты клеточно-тканевого ответа при инфаркте головного мозга в разные периоды постнатального онтогенеза» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в лаборатории гистологии и иммуногистохимии Центра доклинических исследований Института трансляционной медицины и биотехнологии Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО

Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Вадюхин Матвей Анатольевич, 2000 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончил ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2024 году по специальности «Лечебное дело».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1261 от 19.09.2025 выдана в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

С 2024 г. М.А. Вадюхин работает сотрудником Института трансляционной медицины и биотехнологии Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также лаборантом-исследователем в отделе цифровой онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии имени П.А. Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации по настоящее время.

Научный руководитель:

Демяшкин Григорий Александрович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией гистологии и иммуногистохимии Центра доклинических исследований Института трансляционной медицины и биотехнологии Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Нейроваскулярные и иммунные аспекты клеточно-тканевого ответа при

инфаркте головного мозга в разные периоды постнатального онтогенеза», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.23. Биология развития, эмбриология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертация Вадюхина Матвея Анатольевича на тему «Нейроваскулярные и иммунные аспекты клеточно-тканевого ответа при инфаркте головного мозга в разные периоды постнатального онтогенеза» выполнена в соответствии с планом научно-практических работ и представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, посвящённую решению актуальной задачи в области биологии развития, эмбриология – выявлению взаимодействия нейроваскулярных и иммунных факторов при инфаркте коры головного мозга в разные периоды постнатального онтогенеза. Диссертация обладает научной новизной, теоретической и практической ценностью и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Ишемический инсульт остается одной из наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем современности, занимая лидирующие позиции по уровню заболеваемости, смертности и инвалидизации взрослого населения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно инсульт поражает более 15 млн человек. Особой социально-экономической проблемой является увеличение встречаемости данной патологии в популяции лиц трудоспособного возраста. Несмотря на активное развитие методов реперфузионной терапии (включая тромболитические / эндоваскулярные вмешательства) и нейропротекции, эффективность лечения ишемического инсульта остается ограниченной, что связано, в том числе, с высокой гетерогенностью патофизиологических процессов, происходящих в ишемизированной ткани.

Учитывая необратимость некротических изменений в ядре инфаркта, основные стратегии терапии ишемического инсульта как в остром периоде, так и

в рамках реабилитации, направлены на предотвращение гибели нейронов ишемической полутени, репарацию повреждений их органелл и последующую регенерацию. Важную роль в определении прогноза и исходов ишемического инсульта исследователи отводят мультимодальному вторичному повреждению (вследствие гипоперфузии и длительной гипоэргизации, эксайтотоксичности, оксидативного стресса, иммунного воспаления, отека, реперфузионных изменений), уровням компенсаторно-адаптационного потенциала, пластичности нервной ткани, нейро- и васкулогенеза в зоне пенумбры.

Учитывая сложную гистоархитектонику и многогранность функций компонентов нервной ткани, механизмы взаимодействия между отдельными популяциями клеток (нейроны, клетки макро- и микроглии, иммунные клетки, эндотелиоциты кровеносных сосудов и др.) остаются малоизученными. Их раскрытие при проведении комплекса морфологических, молекулярно-биологических и молекулярно-генетических методов позволит обнаружить новые таргетные молекулы и сигнальные пути, модуляция которых может быть эффективна в рамках терапии и реабилитации не только пациентов с ишемическим инсультом, но и при других состояниях, связанных с нейродегенерацией и/или нейровоспалением вследствие сходных молекулярных механизмов.

Особенно актуальным представляется оценка клеточно-тканевого ответа на ишемию в головном мозге пациентов разных возрастных групп. Так, конкретные механизмы возраст-ассоциированных изменений в головном мозге, обуславливающие более тяжелое клиническое течение ишемического инсульта среди пожилых пациентов, остаются дискуссионными и малоизученными. Помимо накопления сопутствующей коморбидной патологии, немаловажную роль оказывают возрастные изменения экспрессии отдельных компонентов многочисленных сигнальных путей, ответственных за модуляцию компенсаторно-адаптационного потенциала, локального гомеостаза, нейрогенеза, неоваскулогенеза, модуляцию клеточно-тканевого ответа, воспалительной реакции и др. Кроме того, с возрастом замедляется

трансформация стволовых клеток и образование новых нейронов и элементов нейроглии, что служит морфологическим субстратом снижения пластической функции головного мозга у пожилых пациентов. Однако, на молекулярном уровне взаимоотношения перечисленных возраст-ассоциированных физиологических механизмов с элементами патогенеза ишемического повреждения противоречивы.

Подводя итог вышесказанному, повреждение нервной ткани при ишемическом инсульте носит мультимодальный характер и, вероятно зависит от возраста пациента, что связывает проведенное комплексное исследование как с клиническими специальностями (неврология, реабилитология, патологическая анатомия), так и с фундаментальными дисциплинами (клеточная биология).

Учитывая влияние возраста на процессы нейрогенеза и неоваскулогенеза, изменения уровней клеточно-тканевого ответа, компенсаторно-адаптационного потенциала и нейропластичности, взаимодействия отдельных клеточных популяций как в нормальных условиях, так и при ишемическом инсульте, наиболее обоснованной специальностью для соискателя представляется «Биология развития, эмбриология».

Таким образом, исследовательская работа Вадюхина Матвея Анатольевича посвящена актуальной научной проблеме определения принципов возрастной регуляции развития и инволюции коры головного мозга, а именно взаимодействия нейрогенетических, ангиогенных и иммунных звеньев клеточно-тканевого ответа, определяющего направление и выраженность пластических и репаративных процессов коры головного мозга в норме и при ишемическом инсульте.

• **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

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 проведен подбор и анализ научной литературы в русле выбранной темы, разработан дизайн исследования, скомплектованы базы данных и цифровой архив изображений, проведен комплекс современных методов биологии развития, эмбриологии. В ходе реализации научной работы диссертант выполнял анализ медицинской документации, гистологическое, гистохимическое (окраска по Нисслию), иммуногистохимическое (на маркеры CD31, VEGF), морфометрическое исследования, мультиплексную иммунофлуоресцентную микроскопию (CD45⁺CD56⁺CD3, CD31⁺TGF- β ⁺CD105, CD68⁺CD163⁺TGF- β ⁺Vimentin, NeuN⁺NSE⁺Caspase 3), молекулярно-генетический анализ (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IFNG, RELA/p56, SMAD2, SMAD3, MMP2, MMP9, PIK3CA, AKT2, MTOR, FOXO3A), интерпретировал полученные результаты и проводил статистический анализ.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Степень обоснованности научных результатов обеспечена достаточным объемом репрезентативного материала. В работе применены современные методы статистического анализа. Выполнено сопоставление собственных данных с результатами, полученными другими исследователями по изучаемой проблеме. На основании разработанных критериев включения и исключения сформированы группы пациентов, от которых был получен архивный аутопсийный материал (n=184).

В работе использованы методы оценки достоверности различий, зарекомендовавшие себя как наиболее эффективные статистические модели, чаще всего используемые в медицине. Данные были формализованы и внесены в электронные таблицы Microsoft Excel, сформированы базы данных клинических характеристик пациентов, включенных в исследование, а также результатов проведенного комплекса исследований, содержащие всю необходимую информацию согласно дизайну.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программного пакета TIBCO Statistica версии 14.0.1 (TIBCO

Software Inc., USA). Распределение количественных переменных оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка. Гомогенность дисперсий проверяли критерием Левена. При нормальном распределении и равенстве дисперсий для сравнения двух групп применяли двусторонний t-критерий Стьюдента; для сравнения трех и более независимых групп использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным тестом Тьюки. При распределении данных, отличном от нормального, применяли критерий Краскела – Уоллиса с post-hoc критерием Данна с поправкой на множественные сравнения. Для категориальных переменных использовали χ^2 -критерий Пирсона при соблюдении условий применимости; при ожидаемых частотах <5 применяли точный критерий Фишера. В исследованиях морфологического блока для парных сравнений использовали U-тест Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Данные с нормальным распределением представляли в виде среднего \pm стандартного отклонения (SD); данные с ненормальным распределением – в виде медианы и межквартильного размаха (IQR). Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Фактический материал, проанализированный в диссертации, полностью соответствует первичной документации.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В проведенном диссертационном исследовании на основании сравнительного морфологического анализа особенностей гистоархитектоники коры головного мозга в норме и при ишемическом инсульте выявлены закономерности нейрогенеза 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. Кроме того, установлено, что при ишемическом инсульте снижается экспрессия NeuN и NSE на фоне резкого увеличения доли caspase-3⁺ нейронов, что указывает на

«скрытое» повреждение морфологически интактных клеток и истощение механизмов нейрогенеза, особенно выраженные в старших возрастных группах. Был разработан индекс caspase-3⁺/NeuN⁺ нейронов, отражающий угнетение нейрогенетического потенциала в зоне пенумбры в когорте пожилых пациентов. Кроме того, при анализе экспрессии ключевых генов PI3K/Akt-сигналинга обнаружено доминирование оси PI3K/Akt/FOXO3A и ее проапоптотических и провоспалительных эффектов у пожилых людей, что указывает на возрастную инволюцию нейрогенетического, пластического и репаративного потенциала зоны пенумбры.

Впервые при комплексной оценке маркеров CD31⁺CD105⁺TGF-β показана активация эндотелиальных клеток, приводящая к выраженному неоваскулогенезу, регулируемому VEGF-A, особенно у лиц молодого возраста. В рамках клеточно-тканевого ответа на ишемическое поражение нервной ткани увеличивается продукция TGF-β и NFκB как ключевых триггеров синтеза провоспалительных цитокинов и миграции иммунных клеток. У молодых обнаружено доминирование CD68⁺CD163⁺ фенотипа макрофагов в воспалительном инфильтрате, что указывает на высокий потенциал тканевой пластичности и репарации нервной ткани. Напротив, преобладание провоспалительного CD68⁺CD163⁻ 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 колокализации CD3⁺CD45⁺CD56 при инфаркте мозга отражают механизмы возрастной модуляции клеточно-тканевого ответа, в том числе определяя характер вторичного повреждения нейронов.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Практическая значимость исследования заключается в повышении точности диагностики и клинического прогнозирования у пациентов с

ишемическим инсультом. Применение оценки ко-локализации маркеров NeuN[^]NSE[^]caspase-3 для выявления скрытого нейронального повреждения, а также иммунных маркеров CD3, CD45, CD56, CD68, CD163 для верификации фенотипов воспалительных клеток повышает чувствительность патоморфологической диагностики, уточняет объем ишемического повреждения и характер нейровоспаления. Полученные в настоящем исследовании данные являются фундаментом для формирования персонализированных терапевтических подходов к лечению и реабилитации пациентов с ишемическим инсультом.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

В представленных работах в рамках одного исследования, на основании систематизации и анализа собственных данных и данных международных исследований реальной клинической и морфологической практики, даны ответы на ряд вопросов, активно обсуждаемых в мировой научной литературе, посвященных изучению нейроваскулярных и иммунных аспектов клеточно-тканевого ответа при инфаркте головного мозга в разные периоды постнатального онтогенеза. Ценность научных работ заключается в установлении возрастных особенностей взаимодействия нейрогенетических, ангиогенных и иммунных звеньев клеточно-тканевого ответа в норме и при ишемическом инсульте.

На основании результатов проведенного морфологического и молекулярно-биологического решена актуальная научная задача – раскрыты механизмы возрастной регуляции развития и инволюции коры головного мозга – взаимодействие нейрогенетических, ангиогенных и иммунных звеньев клеточно-тканевого ответа, определяющее направление и выраженность пластических и репаративных процессов коры головного мозга в норме и при ишемическом инсульте.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

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).

• **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Нейроваскулярные и иммунные аспекты клеточно-тканевого ответа при инфаркте головного мозга в разные периоды постнатального онтогенеза». Выписка из протокола заседания Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) № 13-25 от 05.06.2025.

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация на тему «Нейроваскулярные и иммунные аспекты клеточно-тканевого ответа при инфаркте головного мозга в разные периоды постнатального онтогенеза» соответствует направлениям исследований 1, 2, 3, 13 Паспорта научной специальности 1.5.23. Биология развития, эмбриология: пункт 1 «Изучение морфофункциональных состояний организма в процессе развития с целью выявления фундаментальных закономерностей онтогенетических процессов в живых системах»; пункт 2. «Исследования биохимических, клеточных и молекулярно-генетических механизмов дифференцировки в онтогенезе и регенерации. Изучение механизмов реализации клеточной пластичности в онтогенезе, при регенерации и при патологических состояниях»; пункт 3 «Изучение молекулярных, клеточных и гистологических механизмов морфогенеза, роста, межклеточных взаимодействий и индукционных механизмов в индивидуальном развитии,

регенерации и при патологических состояниях»; пункт 13 «Исследование на молекулярно-генетическом, субклеточном, клеточном и организменном уровнях закономерностей процессов постэмбрионального периода онтогенеза, включая процессы старения».

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

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).

Оригинальные научные статьи в изданиях, индексируемых в наукометрической базе данных RSCI:

1) Клиническая характеристика пациентов с ишемическим инсультом: распределение предрасполагающих факторов в зависимости от возраста / М. А. Вадюхин, А. В. Давыдова, А. А. Журавлева [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2025. – Т. 18. – № 10. – С. 1314-1327. – DOI: 10.33920/med-01-2510-09

2) Возрастные особенности неоангиогенеза в коре головного мозга при ишемическом инсульте / М. А. Вадюхин, В. В. Тарасов, Н. В. Пятигорская [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2025. – Т. 18. – № 12. – С. 1400-1414. – DOI: 10.33920/med-01-2511-02

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed:

1) Age-Related Features of Neuroinflammation: Hidden Association of Neuronal Damage with Activation of Natural Killers in Patients with Ischemic Stroke / M. Vadyukhin, T. Demura, E. Kogan [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Vol. 26. – № 23. – P. 11452. – DOI: 10.3390/ijms262311452

2) Aging Rewires Neuronal Metabolism, Exacerbating Cell Death After Ischemic Stroke: A Hidden Reason for the Failure of Neuroprotection / M. Vadyukhin, V. Shchekin, P. Shegai [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2026. – Vol. 27. – № 1. – P. 81.

Материалы научных конференций по теме диссертационного исследования:

1) Вадюхин, М. А. Особенности метаболизма нейронов на ранних сроках инфаркта коры головного мозга у пациентов разных возрастных групп / М. А. Вадюхин, Д. В. Болдырев, Г. А. Демяшкин. – Текст: непосредственный // Всероссийская научная конференция «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и при патологии»: сборник научных трудов / Издательство НИИ морфологии человека им. ак. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского»; под общей редакцией чл.-корр. РАН Л.Н. Михалевой. – Москва, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», 2025. – С. 76-78.

2) Вадюхин М. А. Влияние VEGF на распределение кровеносных сосудов у пациентов с ишемическим инсультом // Международная научно-практическая конференция «Инновационные технологии в образовательном процессе морфологических дисциплин»: сборник научных статей / Издательство УО «Белорусский государственный медицинский университет»; под общей редакцией проф. Н.А. Трушель. – Минск, БГМУ, 2025. – С. 314-317.

3) Вадюхин, М. А. Возрастные особенности неоангиогенеза в коре головного мозга у пациентов с ишемическим инсультом / М. А. Вадюхин // LXX Международная научно-практическая конференция «Advances in Science and Technology»: сборник статей / «Научно-издательский центр «Актуальность.РФ». – Москва, «Актуальность.РФ», 2025. – С. 28-30.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный

медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Вадюхина Матвея Анатольевича «Нейроваскулярные и иммунные аспекты клеточно-тканевого ответа при инфаркте головного мозга в разные периоды постнатального онтогенеза» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.23. Биология развития, эмбриология.

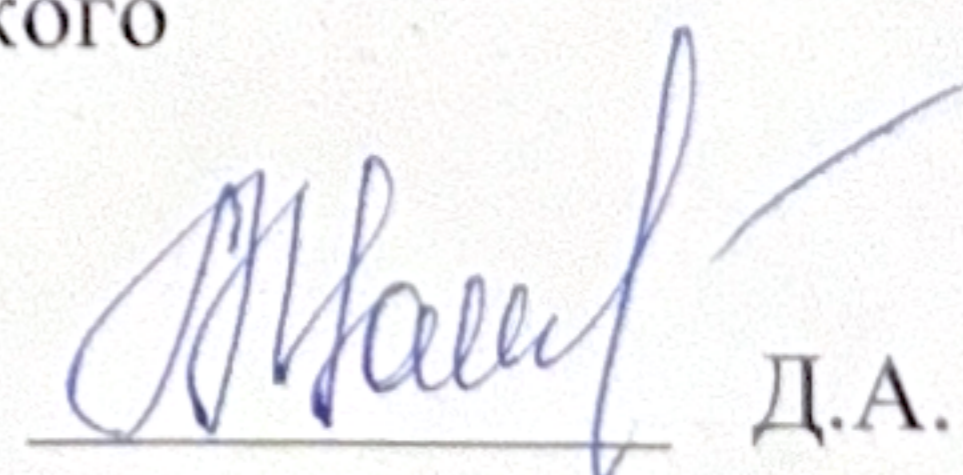
Заключение принято на заседании совместной конференции лаборатории гистологии и иммуногистохимии Центра доклинических исследований, лаборатории медицинской генетики, лаборатории молекулярной биологии и биохимии Центра ранних стадий разработки лекарственных препаратов и диагностических систем Института трансляционной медицины и биотехнологии Научно-технологического парка биомедицины, а также кафедры анатомии и гистологии человека Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 16 человек.

Результаты голосования: «за» – 16 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 13 от 16 декабря 2025 года.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры анатомии и гистологии человека Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)


Д.А. Цомартова