

УТВЕРЖДАЮ

и.о. ректора ФГБОУ ВО Казанский

ГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор



Д. И. Абдулганиева

декабрь 2025 г.

ОТЗЫВ

ведущего учреждения – Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Хилажевой Елены Дмитриевны «Роль метаболических механизмов в развитии нейровоспаления при старении (экспериментальное исследование)», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.24 Нейробиология

Актуальность темы исследования

Рост продолжительности жизни сопровождается увеличением распространенности возраст-ассоциированных когнитивных нарушений и нейродегенеративных заболеваний, что создаёт острый запрос на понимание их патогенетических механизмов и разработку эффективных профилактических стратегий. Современные данные указывают на ключевую роль NLRP3 инфламماسомы как молекулярного регуляторного узла между метаболической дисрегуляцией, хроническим нейровоспалением и клеточной сенесценцией. В то же время остаётся недостаточно изученным, как именно активация NLRP3 влияет на нейропластичность и поведенческие проявления

старения, а также насколько её фармакологическая модуляция может быть использована для сохранения когнитивных функций. В этих условиях работа Е.Д. Хилажевой, направленная на выявление метаболических механизмов нейровоспаления и оценку терапевтического потенциала ингибирования NLRP3, является своевременным и научно обоснованным вкладом в решение одной из ключевых проблем современной нейробиологии и геронтологии. Полученные результаты могут лечь в основу для создания новых стратегий профилактики и лечения, направленных на сохранение когнитивного здоровья и качества жизни в пожилом возрасте, что имеет огромное медико-социальное и экономическое значение для общества в целом.

**Новизна исследования, полученных результатов и выводов,
сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе впервые комплексно продемонстрирована роль NLRP3 инфламماسомы как центрального молекулярного звена, интегрирующего метаболические нарушения, хроническое нейровоспаление и снижение когнитивных функций при старении. В исследовании впервые показано, что генетическая делеция *Nlrp3* предотвращает развитие возраст-зависимых когнитивных дефицитов за счёт сохранения механизмов сигнальной памяти, установлено, что как генетическая, так и фармакологическая инактивация NLRP3 подавляет формирование сенесцентного секреторного фенотипа (SASP) в стареющем мозге и сопровождается одновременным снижением фосфорилирования ключевых протеинкиназ метафламмасомного комплекса, а также снижением экспрессии GSK3 β .

Впервые продемонстрирована терапевтическая эффективность фармакологического ингибирования NLRP3 в улучшении когнитивных функций у стареющих животных, что формирует экспериментальное обоснование для разработки нейропротекторных стратегий, направленных на модуляцию инфламماسомы.

Совокупность полученных данных позволяет впервые предложить целостную концепцию участия NLRP3 инфламماسомы в патогенезе когнитивного старения как динамического молекулярного узла метаболической дисрегуляции, клеточной сенесценции и нарушений нейропластичности.

Личное участие автора

Автором проведен анализ литературы по теме исследования, подтвердивший актуальность научной проблемы. Самостоятельно выполнено иммуногистохимическое исследование срезов головного мозга животных; получение клеточных культур *in vitro* и их иммуноцитохимический анализ; полимеразная цепная реакция в режиме реального времени; флуоресцентная микроскопия; при непосредственном участии проведено поведенческое тестирование животных. Автором также проведена качественная и количественная обработка данных, включая статистический анализ и интерпретацию полученных результатов.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Проведенное исследование существенно расширяет представление о роли NLRP3 инфламماسомы в регуляции метаболических, воспалительных и нейродегенеративных процессов в стареющем мозге. Работа впервые в экспериментальных условиях демонстрирует, что подавление активности NLRP3 — как генетически, так и фармакологически — сохраняет когнитивные и социальные функции у пожилых животных, предотвращая развитие признаков клеточной сенесценции, нейровоспаления и церебральной инсулинорезистентности. Это позволяет переосмыслить возрастную нейродегенерацию не как совокупность отдельных патологий, а как системное нарушение межсистемных взаимодействий, что существенно обогащает современные представления о механизмах «воспалительного старения» и нейроиммунной регуляции.

С практической точки зрения, исследование предоставляет прочную экспериментальную базу для разработки превентивных и терапевтических подходов, нацеленных на NLRP3 инфламмасому. Полученные данные открывают возможности для создания нейропротекторных стратегий, способных замедлять или корректировать ранние когнитивные нарушения, ассоциированные со старением и развитием патологических состояний, включая болезнь Альцгеймера. Результаты могут быть использованы как в фундаментальных исследованиях нейродегенерации, так и в трансляционных разработках — от дизайна специфических ингибиторов до оценки их эффективности по молекулярным, метаболическим и поведенческим маркерам.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертационной работы обеспечена достаточностью первичного материала, его адекватной статистической обработкой и не вызывает сомнений. Цель сформулирована корректно в соответствии с актуальностью и степенью разработанности темы. Научные положения и выводы, представленные в диссертации, соответствуют поставленным целям и задачам, основываются на результатах, полученных в проведенном исследовании.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в полной мере отражает основные положения диссертации, представляет данные о всех этапах выполненной работы, содержит в кратком виде необходимую информацию, характеризующую полученные результаты, основные положения и выводы диссертации.

Оценка структуры и содержания диссертации

Текст диссертационной работы представлен на 181 странице печатного текста, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, описание результатов и их обсуждение, заключение, выводы и список литературы, состоящий из 265 источников. Работа иллюстрирована 57 рисунками. Цель, задачи и выводы диссертационного исследования полностью согласованы между собой. Каждая поставленная задача находит свое отражение в выводах. Выводы сформулированы как конкретные, доказанные в работе положения, которые непосредственно вытекают из полученных результатов.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК и 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе цитирования Scopus.

Материалы диссертации были представлены на XXIV съезде физиологического общества им. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, 2023 г.); международной конференции "Социальный мозг: профилактика и реабилитация негативных стрессовых воздействий" (Красноярск, 2023 г.); конференции с международным участием RUSNEUROCHEM (Санкт-Петербург, 2022 г.).

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты, полученные автором в ходе исследования, могут быть использованы в образовательном процессе при подготовке специалистов в

области нейронаук, геронтологии и фармакологии, а также в качестве экспериментальной основы для дальнейших трансляционных исследований, включая доклиническое тестирование потенциальных ингибиторов NLRP3 для профилактики и коррекции возраст-ассоциированных когнитивных нарушений, а также при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера. при разработке новых нейропротекторных стратегий, направленных на ингибирование NLRP3 инфламмосомы.

Замечания по диссертационной работе

Замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы Хилажевой Е.Д. не имею.

Заключение

Диссертационная работа Хилажевой Елены Дмитриевны «Роль метаболических механизмов в развитии нейровоспаления при старении (экспериментальное исследование)» является законченной научно-квалификационной работой, которая направлена на решение актуальной научной задачи - изучение роли NLRP3 инфламмосомы как ключевого медиатора в формировании возраст-ассоциированных изменений поведения животных, клеточной сенесценции и метаболической дисрегуляции, а также определение возможности её фармакологической модуляции для профилактики когнитивных нарушений, связанных со старением.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от

22.01.2024 г., а её автор, Хилажева Елена Дмитриевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.24 Нейробиология.

Отзыв подготовлен доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой нормальной физиологии, директором Института нейронаук ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Министерства здравоохранения России Мухамедьяровым Маратом Александровичем.

Настоящий отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры нормальной физиологии и Института нейронаук ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол заседания № 11 от 27 ноября 2025 года).

Заведующий кафедрой нормальной физиологии, директор Института нейронаук
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук
(03.03.01 - физиология,
03.03.04 – клеточная биология,
цитология, гистология),
профессор



Мухамедьяров Марат Александрович

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
420012, Россия, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49
Телефон: 8 (843) 236-06-52
Адрес электронной почты: rector@kazan-gmu.ru



Подпись	<i>И.Г. Мустафин</i>
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, д.м.н. И.Г. Мустафин	
« 2 » декабря 2025 г.	