

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.186.01 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета
от 13 февраля 2024 г. № 4

О присуждении Цыпуштановой Марии Михайловне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Маркеры повреждения гематоэнцефалического барьера и мозга при церебральной микроангиопатии (клинико-лабораторное исследование)» по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика принята к защите 08 декабря 2023 года, протокол № 33, диссертационным советом 24.1.186.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», расположенного по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 (Приказ Рособнадзора от 07.12.2007 г. №2397-1753, Приказ Минобрнауки России от 02.11.2012 г. №714/нк).

Соискатель Цыпуштанова Мария Михайловна, 08 апреля 1995 года рождения, в 2018 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет» по специальности «лечебное дело», г. Пермь, с 01.09.2018 г. по 31.08.2020 г. обучалась в клинической ординатуре на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», с 2020 по 2023 год являлась аспирантом в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии», справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2023 году в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии». В настоящее время работает в консультативно-диагностическом отделении Института клинической и профилактической неврологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» в должности врача-невролога.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»: клиническая часть – на базе 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии; лабораторная часть – на базе отдела

лабораторной диагностики Института клинической и профилактической неврологии.

Научные руководители:

Добрынина Лариса Анатольевна, заведующая 3-м неврологическим отделением Института клинической и профилактической неврологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», главный научный сотрудник, доктор медицинских наук;

Шабалина Алла Анатольевна, заведующая отделом лабораторной диагностики Института клинической и профилактической неврологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», доктор медицинских наук.

Официальные оппоненты:

Захаров Владимир Владимирович, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, профессор;

Ройтман Александр Польевич, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты дали положительные отзывы на диссертационную работу. В ходе рецензирования у официального оппонента Захарова В.В. возникли вопросы, касающиеся критериев оценки церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера, которые учитывались в ходе диссертационной работы; у официального оппонента Ройтмана А.П. возникли вопросы о методах лабораторной диагностики, использованных для определения выявленных биомаркеров, возможности их внедрения в другие лаборатории РФ и стоимости определения, на которые соискатель дала исчерпывающие пояснения. Данные вопросы не повлияли на высокую положительную оценку представленной диссертационной работы.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.

А. Алмазова» в своем положительном отзыве, подписанным Алексеевой Татьяной Михайловной, заведующей кафедрой неврологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», доктором медицинских наук, профессором, и Вавиловой Татьяной Владимировной, заведующей кафедрой лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», доктором медицинских наук, профессором, отметила, что не имеет принципиальных замечаний, в рамках дискуссии были озвучены вопросы, касающиеся механизмов развития сочетанных форм болезни Альцгеймера и церебральной микроангиопатии, а также алгоритмов диагностики неблагоприятного прогноза при болезни Альцгеймера, на которые соискатель дала развернутые ответы. Таким образом, ведущая организация дала заключение, что диссертация М.М. Цыпуштановой по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями и дополнениями) и содержит решение актуальной задачи – определение маркеров повреждения гематоэнцефалического барьера, мозга и нейродегенерации в диагностике церебральной микроангиопатии и дифференцировании ее от болезни Альцгеймера что имеет важное значение для неврологии и лабораторной диагностики.

Соискатель имеет 14 научных работ по теме диссертации общим объёмом 4,6 печатных листов, из них 6 в журналах, рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. В опубликованных работах в полном объеме изложены основные результаты, положения и выводы диссертации. Автору принадлежит определяющая роль в подготовке данных публикаций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Добрынина Л.А. Биохимические маркеры нейродегенерации при церебральной микроангиопатии (болезни мелких сосудов) и болезни Альцгеймера / Добрынина Л.А., Цыпуштанова М.М., Шабалина А.А., Шамтиева К.В., Макарова А.Г., Трубицына В.В., Забитова М.Р., Гаджиева З.Ш., Бициева Э.Т., Бырочкина А.А., Гейнц А.А. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2023. – Т. 17. – №. 3. – С. 21-30.

2. Добрынина Л.А. Кластеризация диагностических МРТ-признаков церебральной микроангиопатии и ее связь с маркерами воспаления и ангиогенеза / Добрынина Л.А., Гнедовская Е.В., Забитова М.Р.,

Кремнева Е.И., Шабалина А.А., Макарова А.Г., Цыпуштанова М.М., Филатов А.С., Калашникова Л.А., Кротенкова М.В. // **Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова**. – 2020. – Т. 120. – №. 12-2. – С. 22-31.

На автореферат диссертации поступили 4 положительных отзыва, не содержащих критических замечаний:

1. Кулеш Алексей Александрович, д.м.н., профессор, Профессор кафедры неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь;

2. Каленова Ирина Евгеньевна, д.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации. г. Москва;

3. Белова Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор, декан медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета, профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

4. Мазуров Алексей Владимирович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, и.о. руководителя лаборатории клеточной адгезии Института экспериментальной кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается большим опытом их научно-исследовательской клинической работы по проблематике диссертационного исследования.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана панель биохимических показателей повреждения гематоэнцефалического барьера, мозга и нейродегенерации в крови и цереброспинальной жидкости, которая позволила выделить диагностические лабораторные маркеры церебральной микроангиопатии, а также маркеры ее дифференцирования от болезни Альгеймера;

предложен оригинальный подход диагностики смешанных форм когнитивных расстройств и высокого риска развития деменции на основании сочетания установленных маркеров для церебральной микроангиопатии и болезни Альгеймера;

доказано, что большую диагностическую ценность при церебральной микроангиопатии имеют факторы воспаления и повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера, в частности фактор некроза опухоли альфа и глиальный фибриллярный кислый белок, которые повышаются, начиная с ранних стадий заболевания;

введена в практическое применение панель биохимических маркеров когнитивных расстройств, основанная на оценке механизмов прогрессирования заболевания для дифференцирования церебральной микроангиопатии от болезни Альцгеймера.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана роль общих факторов в развитии когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера, что указывает на потенциальные пути развития смешанных форм двух заболеваний.

изложены основные клиничко-лабораторные признаки, характеризующие течение церебральной микроангиопатии с разной тяжестью когнитивных расстройств;

изучены как диагностические маркеры церебральной микроангиопатии, так и маркеры ее дифференцирования от болезни Альцгеймера;

раскрыта инициирующая роль воспаления, ассоциированного с TNF- α , в GFAP-активации у пациентов с церебральной микроангиопатией, что в последующем приводит к NEFL-ассоциированной гибели миелина, аксональной дегенерации и отложению патологических белков нейродегенерации;

проведена модернизация имеющихся алгоритмов лабораторного контроля течения и диагностики прогрессирования церебральной микроангиопатии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены клиничко-лабораторные критерии диагностики церебральной микроангиопатии и ее дифференцирования от болезни Альцгеймера;

определены новые биомаркеры-предикторы церебральной микроангиопатии;

представлена взаимосвязь изменения показателей повреждения гематоэнцефалического барьера, мозга и нейродегенерации в крови и цереброспинальной жидкости при разных патологиях, связанных с развитием когнитивных расстройств – церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на достаточной выборке пациентов (111 пациентов с церебральной микроангиопатии, диагностированной по МРТ-критериям STRIVE, и когнитивными расстройствами разной степени выраженности), которым проведено комплексное клиническое, лабораторное и нейровизуализационное исследования; все данные получены на сертифицированном оборудовании;

теория построена на основании ранее опубликованных по теме диссертации в международных и российских изданиях данных об изучении биомаркерного профиля у пациентов с церебральной микроангиопатией и болезнью Альцгеймера;

идея базируется на обобщении передового мирового опыта и достижениях научного центра неврологии, а также на анализе практики диссертанта;

использованы авторские данные диссертанта и данные, полученные ранее по рассматриваемой тематике, а также их сравнение;

установлено, что лабораторные изменения при церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера совпадают с таковыми в независимых источниках, а впервые полученные в рамках данного исследования пороговые значения биомаркеров-предикторов - повышение TNF- α и GFAP в крови и цереброспинальной жидкости – могут прогнозировать развитие церебральной микроангиопатии;

использованы современные методики сбора, систематизации и обработки исходной информации, удовлетворяющие современным требованиям доказательной медицины.

Личный вклад соискателя: автору принадлежит определяющая роль в постановке целей и задач исследования, разработке дизайна и методологии исследования, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Автором лично выполнены все этапы клинического обследования пациентов, а также освоены методы лабораторных исследований на уровне преаналитического и постаналитического этапов, включающих подготовку пациента, сбор и транспортировку образцов, разделение и распределение по видам исследования, подготовку аналитического оборудования, измерение оптической плотности образцов на ИФА-ридере, использование специализированного программного обеспечения для построения калибровочных кривых, расчета полученных результатов и контроля качества исследований. Автором самостоятельно проведен анализ и статистическая обработка полученных результатов, подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

Диссертационный совет 24.1.186.01 принял решение, что диссертация Цыпуштановой Марии Михайловны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи - определены биохимические маркеры церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера, отражающие повреждение гематоэнцефалического барьера, мозга и накопление патологических белков, значимость которых подтверждена установленной взаимосвязью их изменений с особенностями клинических и нейровизуализационных проявлений, что имеет большое теоретическое и практическое значение для неврологии и клинической лабораторной диагностики, полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления от 25.01.2024), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, не содержит недостоверных сведений в опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты.

На заседании 13 февраля 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Цыпуштановой Марии Михайловне ученую степень кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 14 докторов наук по специальности 3.1.24. Неврология, 3 докторов наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав диссертационного совета, проголосовали: за – 18, против – 0, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета 24.1.186.01,
доктор медицинских наук

Л.А. Гераскина

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.186.01,
кандидат медицинских наук

П.И. Кузнецова

«14» февраля 2024 г.

