

Отзыв официального оппонента

Ройтмана Александра Польевича, доктора медицинских наук, профессора, профессора 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

на диссертационную работу Цыпуштановой Марии Михайловны «Маркеры повреждения гематоэнцефалического барьера и мозга при церебральной микроангиопатии (клинико-лабораторное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям:

**3.1.24. Неврология, 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика
Актуальность темы выполненной работы**

Церебральная микроангиопатия, ассоциированная с прогрессирующими когнитивными расстройствами, характеризуется широкой распространённостью и особенно значительным вкладом в развитии смешанной деменцией. Однако, до сих пор стратегия контроля основных сосудистых факторов риска не показала явных результатов в предотвращении прогрессирования церебральной микроангиопатии и связанных с ней когнитивных расстройств, что может быть связано с развитием коморбидности церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера.

Проведенные в последние годы исследования указывают на то, что в патогенезе церебральной микроангиопатии повреждение гематоэнцефалического барьера и головного мозга, возможно, играет ключевую роль. На сегодняшний день исследования в области лабораторных и клинических профилей чистых форм церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера достаточно хорошо представлены в иностранной и отечественной литературе, но информация о лабораторных предикторах смешанных форм патологий и исследования цереброспинальной жидкости у пациентов с церебральной микроангиопатией имеют ограниченное распространение.

Несколько десятилетий во всем мире ведутся исследования по поиску биомаркеров различных заболеваний, как диагностических, так и прогностических. Не существует единого алгоритма поиска биомаркеров, также как и не существует единой схемы для описательной характеристики обнаруженного показателя. Поэтому чаще всего выявленные в исследованиях лабораторные показатели лишь ассоциированы с протекающими патологическими процессами, но отсутствует их установленная диагностическая или прогностическая значимость и пороговое значение, поэтому они не могут быть названы биомаркерами.

Актуальность определения показателей повреждения гематоэнцефалического барьера, мозга и нейродегенерации при церебральной микроангиопатии и их сравнения с идентичными показателями при болезни Альцгеймера обусловлена необходимостью уточнения общих и дифференцирующих биохимических маркеров и связанных с ними механизмов церебрального повреждения. Установление доступных диагностических биохимических маркеров церебральной микроангиопатии позволит объективизировать вклад сосудистого поражения в развитие болезни Альцгеймера и смешанных форм когнитивных расстройств, оценивать прогрессирование заболевания на основании сочетания маркеров.

Изучение этой задачи в рамках данной диссертации делает ее актуальной.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Впервые одновременно на одной когорте пациентов церебральной микроангиопатии, вероятной болезни Альцгеймера и контроля были оценены биохимические показатели повреждения гематоэнцефалического барьера, мозга и нейродегенерации в крови и ЦСЖ, что помогло выделить диагностические лабораторные маркеры ЦМА, а также маркеры ее дифференцирования от БА. Для ЦМА и БА были выявлены общие патологические и отличающие данные заболевания механизмы.

В данной работе предложен оригинальный подход диагностики смешанных форм КР (вследствие коморбидности ЦМА и БА) и высокого риска развития деменции на основании сочетания установленных маркеров для ЦМА и БА.

Впервые показано, что маркеры ЦМА имеют диагностическую значимость, начиная с ранних стадий заболевания – субъективных КР и минимальных МРТ-изменений.

Для ЦМА и БА были выявлены общие патологические механизмы, опосредуемые повышением VEGF-C (vascular endothelial growth factor type C, сосудистый эндотелиальный фактор лимфоангиогенеза), MMP-2, -9 в крови. Отличающими данные заболевания маркерами являются: для ЦМА – повышение TNF- α в крови и ЦСЖ и GFAP (glial fibrillary acidic protein, глиофибриллярный кислый белок) в ЦСЖ; для БА – повышение NEFL и снижение A β 1-40 в крови, снижение A β 1-42 и его соотношение с A β 1-40 в ЦСЖ, повышение тау-протеина в крови и ЦСЖ.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Цыпуштановой Марии Михайловны выполнена на высоком методическом уровне с использованием иммунохимических и биохимических методов лабораторного анализа.

Достоверность результатов исследования подтверждена достаточным количеством выборки пациентов (111 человек) и высоким уровнем методологии исследования, а также использованием адекватных методов статистического анализа данных. На защиту выносятся выводы и положения, которые логически следуют из результатов исследования и полностью соответствуют целям и задачам. Материалы диссертационной работы были представлены на всероссийских и международных конференциях, по теме диссертации опубликовано достаточное количество печатных работ в том числе 6 в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном

заседании научных сотрудников клинических отделений и лабораторий клинической и профилактической неврологии, института мозга, института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Протокол №4 от 27 июня 2023 года). Материалы диссертации были представлены на 9-м Конгрессе Европейской академии неврологии, XII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения», Нейрофоруме-2023, Российском конгрессе лабораторной медицины-2023.

Соблюдены все требуемые этические нормы научного исследования с участием человека.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Теоретическое значение работы состоит в уточнении общих и преимущественно характерных для ЦМА и БА механизмов, что указывает на потенциальные пути развития смешанных форм у пациентов с ЦМА. В соответствии с полученными данными, воспаление, ассоциированное с TNF- α является инициирующим механизмом и поддерживается GFAP-активацией у пациентов с ЦМА, что в последующем приводит к NEFL-ассоциированной гибели миелина, аксональной дегенерации и отложению патологических белков нейродегенерации.

Практическое значение работы состоит в создании новой панели биохимических маркеров как ЦСЖ, так и крови для диагностики сосудистых когнитивных нарушений и дифференцирования их от нейродегенеративных.

Диагностическая точность установленных маркеров ЦМА и дифференцирования ЦМА от БА подтверждена их взаимосвязью с особенностями КР и МРТ-изменений, что позволяет использовать маркеры в клинической практике и по отклонению от пороговых значений делать заключение о характере процесса и потенциальной коморбидности ЦМА и БА в качестве условия более тяжелого течения заболевания.

Результаты исследования внедрены в практическую работу неврологических, консультативно-диагностического отделений, многопрофильного клинко-диагностического центра ФГБНУ НЦН, а также в учебный процесс подготовки ординаторов, аспирантов и врачей-неврологов, обучающихся на циклах повышения квалификации в ФГБНУ НЦН.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертация Цыпуштановой Марии Михайловны изложена на 115 страницах машинописного текста, содержит 21 таблицу и иллюстрирована 57 рисунками. Работа оформлена в традиционном стиле, состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, общая характеристика обследованных лиц и методов исследования, глава собственных результатов исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации и литературный указатель, содержащий 35 отечественных, 215 зарубежных источников и 14 публикаций с участием автора, подготовленных по теме диссертации.

Во введении автор обосновал актуальность проблемы, определил цель и задачи исследования, показал научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, кратко описал методологию исследования, отметил личный вклад.

В литературном обзоре изложены основные вопросы эпидемиологии и диагностики ЦМА исвязанных с ней КР. Приведены исчерпывающие данные по коморбидности ЦМА и БА, результаты морфологических сопоставлений при сочетании ЦМА и БА, сложности диагностики смешанных форм церебральных нарушений. Обзор структурирован в соответствии с задачами, сформулированными в данной работе, содержит актуальные литературные данные, изложен хорошим научным литературным языком. Демонстрирует глубокое знание проблемы соискателем. Сделан акцент на вопросах, требующих продолжения исследований, которые далее были трансформированы в задачи диссертационной работы.

Во второй главе изложена общая характеристика пациентов и методов исследования. Информация об этическом одобрении протокола исследования

имеется. В соответствии с задачами работы изучены факторы риска ЦМА, клинические и нейровизуализационные проявления. Всем пациентам было проведено исследование показателей в крови и ЦСЖ, связанных с повреждением ГЭБ, головного мозга, нейродегенерацией (вероятной БА). В контрольной группе выполнено изучение аналогичных биохимических маркеров в крови. Выбранные в качестве исследовательских мишеней ряд показателей ранее были определены как установленные диагностические маркеры, например, амилоид, тау-протеин в ЦСЖ в отношении БА. В данном исследовании предпринята попытка оценить значимость маркеров не только при определении в ЦСЖ, но и в крови, что в перспективе может быть более доступным и востребованным в практической деятельности. Используются современные методы статистического анализа полученных данных. Таким образом, выбор методов исследования обоснован и полностью соответствует поставленным задачам.

Глава, представляющая результаты собственных исследований, очень наглядно и уместно иллюстрирована таблицами и рисунками, что существенно повышает информативность восприятия сложного материала. В соответствующих подразделах приводится общая, клиническая и нейровизуализационная характеристика исследуемых групп, тренды изменения уровней биохимических маркеров, а также их связь с клиническими данными.

Обсуждение полученных результатов построено на аналитическом сопоставлении авторских результатов с данными литературы, изложено последовательно, в соответствии со структурой представления первичного материала. Заключение содержит краткое информативное резюме полученных автором оригинальных научных данных. Выводы и практические рекомендации логичны и вытекают из результатов исследования.

**Соответствие содержания автореферата основным положениям
диссертации**

Автореферат диссертации Цыпуштановой Марии Михайловны соответствует основным положениям диссертации и отражает актуальность темы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, материалы и методы исследования, основные результаты, выводы и практические рекомендации.

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальные замечания по диссертационной работе Цыпуштановой Марии Михайловны отсутствуют. В тексте встречаются стилистические погрешности, однако они не оказывают существенного влияния на восприятие текста в целом и не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования. В порядке обсуждения и организации дискуссии хотелось обсудить следующие вопросы:


1. Какие методы лабораторной диагностики использованы для определения биомаркеров?
2. Каковы возможности внедрения в разных лабораториях РФ выявленных биомаркеров-предикторов и какова стоимость этих исследований?

Заключение

Диссертация Цыпуштановой Марии Михайловны «Маркеры повреждения гематоэнцефалического барьера и мозга при церебральной микроангиопатии (клинико-лабораторное исследование)», выполненная под руководством д.м.н. Добрыниной Ларисы Анатольевны и д.м.н. Шабалиной Аллы Анатольевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача – определены биохимические маркеры ЦМА, в том числе дифференцирующие ЦМА и БА, отражающие повреждение ГЭБ, мозга и накопление патологических белков, значимость которых подтверждена установленной взаимосвязью их изменений с особенностями клинических и нейровизуализационными проявлений.

По своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и ее автор, Цыпуштанова Мария Михайловна, заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:

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  Ройтман А.П.

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

 Ройтман А.П.

Подпись профессора кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии ФГБОУ дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, доктора медицинских наук, профессора Ройтмана Александра Польевича заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор  Чеботарева Т.А.

« 14 » января 2024 г.

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Адрес: 123993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1
Телефон: +7 (495) 680-05-99 Электронная почта:  Веб-сайт: tmaro@tmaro.ru

