

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Тел./факс: +7 (812) 702-37-30
e-mail: info@almazovcenter.ru
ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401901

25.12.2023 № 02-05-15011/23

на № _____ от _____

Заместитель генерального директора
по научной работе Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Национальный
медицинский исследовательский
центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации доктор
медицинских наук, академик РАН



А.О. Конради

« 25 » декабря 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Макаровой Ангелины Геннадьевны «Церебральная микроангиопатия: профиль экспрессии генов, ассоциированных с воспалением (клинико-лабораторное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.24. Неврология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

Актуальность темы исследования

Актуальность темы исследования обусловлена высокой распространенностью церебральной микроангиопатии и ассоциированных с ней когнитивных расстройств, а также распространенностью смешанных с нейродегенерацией форм церебральной микроангиопатии (ЦМА). Церебральная микроангиопатия также является причиной четверти всех инсультов, значимой причиной инвалидизации и смертности. До сих пор патогенетические механизмы заболевания не установлены и как следствие —

медикаментозное лечение основного фактора риска церебральной микроангиопатии – артериальной гипертензии, не достигнуто снижение частоты когнитивных расстройств в популяции.

В последние годы существенный прогресс был достигнут в понимании роли воспаления и иммунной системы в патогенезе церебральной микроангиопатии. Проведенные гистологические и иммуногистохимические исследования показали значимую роль воспаления, сопряженного с эндотелиальной дисфункцией, повреждением гематоэнцефалического барьера и развитием нейровоспаления в патогенезе церебральной микроангиопатии. Полногеномные исследования ассоциаций (GWAS) при церебральной микроангиопатии позволили выделить определенные локусы и гены, связанные с развитием заболевания. Некоторые из этих генов уже были известны как факторы риска для других воспалительных и иммунных заболеваний, что подтверждает связь между воспалением и церебральной микроангиопатией. Наш подход к формированию исследовательской панели обусловлен современной тенденцией к дополнению GWAS-данных исследованиями профилей экспрессии генов, ассоциированных с заболеванием.

NanoString nCounter – относительно новая платформа для количественного определения РНК, которая отличается высокой степенью автоматизации и эффективностью по времени, а ее чувствительность сравнима с ПЦР в реальном времени.

Таким образом, актуальность темы исследования заключается в необходимости понимания патогенеза и молекулярных механизмов ЦМА, а также связи данного заболевания с когнитивными расстройствами и нейродегенерацией. Установление этих связей может привести к разработке эффективных методов диагностики, лечения и профилактики данного заболевания.

**Связь с планом научно-исследовательской работы, в рамках которой
выполнена диссертация**

Диссертационная работа Макаровой Ангелины Геннадьевны выполнена в соответствии с планом НИР в рамках темы научно-исследовательской работы "Мультидисциплинарные подходы к изучению цереброваскулярной патологии" (внутренний номер 208), регистрационный номер ЦИТиС 122041300193-8.

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

В результате данного исследования разработана, создана и апробирована панель оценки экспрессии генов, ассоциированных с воспалением при ЦМА. Для формирования панели оценки экспрессии генов отобраны гены воспалительного профиля, установленные при повторных GWAS при церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера, а также гены циркулирующих маркеров, ассоциированных с повреждением сосудистой стенки и мозга при ЦМА.

Впервые методом NanoString nCounter осуществлена оценка экспрессии генов, ассоциированных с воспалением, при ЦМА с когнитивными расстройствами на российской популяции. Выявлены гены, изменение экспрессии которых, может быть связано с развитием и прогрессированием церебральной микроангиопатии и когнитивных расстройств. Также установлены гены, изменение экспрессии которых ассоциировано с тяжестью артериальной гипертензии.

Был определен профиль генов, дифференциально экспрессирующихся при двух типах церебральной микроангиопатии, описанных ранее на основании группирования МРТ-признаков заболевания. Ассоциация второго МРТ-типа с изменением экспрессии генов, участвующих в процессах

воспаления, позволяет предполагать более значимый вклад воспалительных реакций в его развитие.

Установленная диагностическая панель может быть использована в дальнейшем для более точной диагностики ЦМА, оценки эффективности различных лечебных методов и для прогнозирования результатов лечения.

Обоснованность и достоверность полученных результатов

Обоснованность полученных результатов, научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, подтверждается четко поставленными целью и задачами, достаточным объемом выборки пациентов, использованием в работе информативных диагностических методов. Достоверность результатов доказана подробным описанием результатов исследования, обработанных адекватными методами статистического анализа. Выводы и научные положения, представленные в работе, сформулированы четко и соответствуют результатам и задачам исследования.

Значимость полученных результатов исследования для науки и практики

Создание панели оценки экспрессии генов, ассоциированных с воспалением, позволило установить значимые гены-маркеры для оценки тяжести течения церебральной микроангиопатии и связанных с ней когнитивных расстройств, а также индивидуального прогноза прогрессирования заболевания.

Кроме того, создание панели оценки экспрессии генов, связанных с воспалением, позволит не только прогнозировать течение заболевания, но и дифференцировать различные формы церебральной микроангиопатии и предсказывать риск развития коморбидности с болезнью Альцгеймера. Это может помочь в выборе оптимальной стратегии лечения и управления

пациентами, а также способствовать разработке новых методов диагностики и терапии для этих состояний.

Полученные результаты имеют фундаментальное и практическое значение для двух областей медицины – неврологии и клинической лабораторной диагностики.

Оценка содержания диссертации

Оформление и последовательность изложения материала отвечают требованиям ВАК. Диссертационная работа Макаровой А.Г. изложена на 148 страницах машинописного текста, содержит 11 таблиц и иллюстрирована 17 рисунками. Диссертация включает следующие традиционные разделы: оглавление, введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Библиографический указатель содержит 435 источников литературы, а также 13 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

Во введении автором отражена актуальность проблемы, определены цель научной работы и задачи, поставленные для достижения цели исследования.

Первая глава содержит обзор литературы, который отражает современные представления об изучаемой проблеме. Представленный обзор литературы имеет достаточный объем и подчеркивает осведомленность автора по различным направлениям темы исследования.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования, характеристики пациентов, методы статистического анализа. Статистическая обработка результатов была проведена с использованием пакета прикладных

программ «IBM SPSS Statistics, version 26.0» и на языке программирования R версии 4.2.2 с использованием «RStudio» (версия 2022.12.0-353).

Третья глава посвящена детальной оценке результатов собственных исследований. Отдельные разделы отражают клиническую картину, данные нейровизуализационного исследования, результаты молекулярно-генетического тестирования и сопоставление их с клиническими проявлениями, факторами сосудистого риска и МРТ-типами церебральной микроангиопатии.

В главе четыре представлено обсуждение полученных в ходе исследования данных. В ней кратко и четко изложены основные результаты проведенной работы, показано их сравнение с данными современной литературы.

Выводы логично вытекают из содержания диссертации, обоснованы и полностью соответствуют поставленным целям и задачам научной работы.

Практические рекомендации сформулированы четко и понятно, что позволяет применять их в практической деятельности.

Личное участие автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, в постановке цели и задач, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Отобраны пациенты, проведен сбор анамнеза, подробный клинико-неврологический осмотр, тестирование когнитивных функций, оценка сосудистых факторов риска, сбор и обработка биоматериала (образцы крови), интерпретация и анализ полученных результатов молекулярно-генетического тестирования (под руководством д.м.н. Шабалиной А.А. – заведующей отделом лабораторной диагностики ФГБНУ НЦН). Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы, проведены

аналитическая и статистическая обработка, а также обобщены полученные данные.

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

По материалам диссертации подготовлено 13 публикаций, из них 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования Макаровой А.Г., выводы и практические рекомендации могут быть полезны для работы практикующих врачей-неврологов как в амбулаторных, так и в стационарной практике, включены в учебный процесс подготовки клинических ординаторов, аспирантов, и врачей-неврологов, которые обучаются на циклах повышения квалификации, а также в подготовке и практической работе врачей клинической лабораторной диагностики и врачей-лабораторных генетиков.

В рамках дискуссии возникли вопросы:

- 1) С учетом выявленных генетических факторов, связанных с развитием и прогрессированием церебральной микроангиопатии, каково влияние средовых факторов, в том числе возраста пациентов, образа жизни, физической и интеллектуальной активности, курения, злоупотребления алкоголем, в развитии цереброваскулярной недостаточности, формировании и прогрессировании клинических проявлений заболевания?
- 2) Сохраняется ли клиническое значение лабораторных данных при изолированном исследовании экспрессии изученных генов или для практического использования необходимо исследование всей панели одновременно?

Заключение

Таким образом, диссертация Макаровой Ангелины Геннадьевны «Церебральная микроангиопатия: профиль экспрессии генов, ассоциированных с воспалением (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 по двум специальностям: 3.1.24 – Неврология и 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи уточнения роли воспаления в развитии церебральной микроангиопатии, ее клинических проявлений и вариантов течения на основе оценки экспрессии генов, ассоциированных с воспалением.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени согласно п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., №426 от 20.03.2021), а ее автор Макарова А.Г. достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по двум специальностям: 3.1.24 – Неврология и 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика без дополнительного обсуждения.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры неврологии с клиникой ИМО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 10 от «20» декабря 2023г. и на заседании кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, протокол № 16 от 18 декабря 2023г.

Заведующая кафедрой неврологии с клиникой
д.м.н., профессор

Алексеева Т.М.

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных

«25» декабря 2023 г. Алексеева Татьяна Михайловна

Заведующая кафедрой лабораторной медицины с клиникой
д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ

Вавилова Т.В.

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных

«25» декабря 2023 г. Вавилова Татьяна Владимировна

Подписи профессора Алексеевой Т.М.
и профессора Вавиловой Т.В. «заверяю»

Недошивин Александр Олегович,
учёный секретарь

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
д.м.н., профессор



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный
научно-исследовательский медицинский центр имени В.А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

Телефон: +7 (812) 702-37-49

e-mail: education@almazovcentre.ru.

Web-сайт: <http://www.almazovcentre.ru>