Отзыв официального оппонента

Захарова Владимира Владимировича, доктора медицинских наук, профессора, профессора 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)

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

Высокая распространенность церебральной микроангиопатии и ее коморбидность нейродегенерации ставит вопрос о вкладе патологии сосудов небольшого калибра в прогрессирование когнитивных расстройств при сосудистой и смешанной деменции. До сих пор стратегии контроля факторов сосудистого риска не принесли ощутимых результатов в сдерживании прогрессирования заболеваний и связанных с ними когнитивными расстройствами. Одной из возможных причин является наличие коморбидности церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера.

Несколько десятилетий во всем мире ведутся исследования по поиску биомаркеров различных заболеваний, как диагностических, так и прогностических. Проведенные в последнее десятилетие исследования указывают на роль повреждения гематоэнцефалического барьера и мозга в патогенезе церебральной микроангиопатии, но исследования цереброспинальной жидкости у пациентов с церебральной микроангиопатии

немногочисленны. Хотя исследования лабораторных и клинических профилей чистых форм церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера довольно хорошо представлены в иностранной и отечественной литературе, информация о предикторах смешанных форм патологий ограничена.

Таким образом, диссертационная работа М.М. Цыпуштановой, целью которой является определение маркеров повреждения гематоэнцефалического барьера, мозга и нейродегенерации при церебральной микроангиопатии и оценка их диагностических и дифференцирующих от болезни Альцгеймера возможностей, является актуальной и представляет научно-практический интерес.

Достоверность и новизна результатов работы

Достоверность результатов исследования подтверждена: исследование проведено на достаточной выборке пациентов, с использованием методологии высокого уровня и доказательных методов статистического анализа данных. На защиту выносятся выводы и рекомендации, которые логически следуют из результатов исследования, а также полностью соответствуют поставленным целям и задачам. Результаты диссертационной работы были представлены на всероссийских и международных конференциях, по теме диссертации опубликовано достаточное количество печатных работ в журналах, в том числе, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России.

Впервые на единой когорте пациентов ЦМА, БА и контроля были уточнены лабораторные маркеры повреждения гематоэнцефалического барьера, мозга и нейродегенерации с целью определения диагностических показателей ЦМА и ее дифференцирования от БА. Значимость найденных маркеров была подтверждена сопоставлением с клиническими данными и нейровизуализационными изменениями.

Результаты исследования позволили предложить инновационный способ диагностики смешанных форм ЦМА и БА и определение высокого риска развития деменции по сочетанию установленных маркеров для ЦМА и БА. Выявленные маркеры ЦМА и показатели ее дифференцирования от БА имеют диагностическую значимость даже на ранних стадий заболевания.

Ценность диссертационной работы для науки и практики

Теоретическое значение работы состоит в поиске и установлении лабораторных биомаркеров, позволяющих не только диагностировать ЦМА, но и дифференцировать ее от БА. Высокая чувствительность и специфичность установленных показателей позволяет использовать их в качестве эквивалента доминирования определенных механизмов поражения мозга у отдельно взятого пациента и, на основании их сочетания, прогнозировать возможность коморбидности сосудистого и нейродегенеративного процесса с развитием смешанных форм КР.

Практическое значение работы состоит в создании нового рутинного метода диагностики сосудистых когнитивных нарушений и дифференцирования их от нейродегенеративных. Результаты работы могут использоваться как при проведении дальнейших научных исследований, так и при обучении ординаторов-неврологов.

Оценка содержания диссертации, её завершенность

Диссертация 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 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 клинического материала исследования, методы статистического анализа. Статистическая обработка результатов была проведена с использованием программного обеспечения «SPSS Statistics 26 (IBM)».

Третья глава посвящена детальной оценке результатов собственных исследований. Отдельные разделы отражают клиническую картину, данные нейровизуализационного исследования, результаты лабораторной диагностики, и сопоставление их с клиническими данными, 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.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

По теме диссертации опубликовано 14 публикаций, из них 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

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.

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

При ознакомлении с диссертационной работой возникли некоторые замечания и вопросы к автору:

1.В положениях на защиту и выводах содержится констатация того, что у пациентов с церебральной микроангиопатией чаще встречались факторы сосудистого риска, а у пациентов с БА – биомаркеры БА. Однако, указанная констатация является самоочевидной и вытекает не из результатов работуы, а из критериев отбора пациентов.

2.Описывая критерии диагноза церебральная микроангиопатия, автор ссылается на STRIVE-2013. Однако, классификация STRIVE не приводит критериев как таковых, а просто описывает и перечисляет характерные изменения на МРТ. Вопрос к автору: учитывались ли при диагностике

количественные характеристики: выраженность ГИБВ, число лакун и т.д. В описании указывается, что у всех пациентов с ЦМА присутствовал ГИБВ 2-3 стадии по Fasecaz. Означает ли это что Fasecaz 1 не расценивался автором как признак ЦМА?

3.Автор определяет субъективные КН как когнитивные жалобы при нормальном результате MoCA, что не совсем точно отражает существующий сегодня подход к диагностике синдрома субъективных КН. При этом автор ссылается на DSM-V, где позиция «субъективные КН» вовсе отсутствует.

4.В критериях невключение указана амилоидная ЦМА и неамилоидные микрососудистая дегенерация при БА. Как они исключались?

Указанные замечания не носят принципиального характера и никоим образом не снижают теоретическую и практическую значимость диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, 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 Анатольевной, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по двум специальностям: 3.1.24 – Неврология и 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика, 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 ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), 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 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 __ __ Захаров В.В.

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных _ Захаров В.В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8. стр. 2
Телефон: +7 (495) 622-97-26
Электронная почта: rectorat@staff.sechenov.ru
Веб-сайт: www.sechenov.ru