

Отзыв официального оппонента

**доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры неврологии
лечебного факультета Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования «Московский
государственный медико-стоматологический университет имени А.И.
Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Савина Алексея Алексеевича

**на диссертационную работу 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, 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика

Актуальность темы диссертации

Актуальность темы исследования обусловлена высокой распространенностью церебральной микроангиопатии, связанных с ней когнитивных расстройств, а также распространенностью смешанных с нейродегенерацией форм церебральной микроангиопатии. Также следует отметить, что церебральная микроангиопатия является значимой причиной инсультов, инвалидизации и смертности. Исследование данной темы имеет большое значение для понимания патологических процессов, лежащих в основе церебральной микроангиопатии. Понимание патогенеза церебральной микроангиопатии и определение факторов риска для развития когнитивных расстройств имеет большое значение для разработки и применения профилактических и терапевтических мер.

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.

Оценка экспрессии генов в данном исследовании проводилась с использованием оригинальной панели для анализатора NanoString nCounter. NanoString nCounter – это платформа для количественного определения РНК, отличающаяся высокой степенью автоматизации и эффективностью по времени. Основной принцип работы платформы заключается в использовании набора специально разработанных проб, которые амплифицируются для эффективного распознавания и количественного измерения уровня РНК. Кодированные мишени содержат уникальные последовательности, позволяющие отличать каждую целевую молекулу РНК. Одним из основных преимуществ платформы NanoString nCounter является ее высокая чувствительность, которая сравнима с методом ПЦР в реальном времени, что позволяет точно определить уровень экспрессии конкретных генов или РНК-молекул.

Таким образом, актуальность темы исследования заключается в необходимости понимания патогенеза и молекулярных механизмов церебральной микроангиопатии, 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

Исследование позволило разработать и апробировать панель оценки экспрессии генов, ассоциированных с воспалением при церебральной микроангиопатии. Для формирования панели оценки экспрессии генов отобраны гены воспалительного профиля, установленные при повторных полногеномных исследованиях ассоциаций при церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера, а также гены циркулирующих маркеров, ассоциированные с повреждением сосудистой стенки и мозга при ЦМА.

Впервые осуществлена оценка экспрессии генов, ассоциированных с воспалением, с использованием оригинальной панели для анализатора NanoString nCounter при церебральной микроангиопатии с когнитивными расстройствами на российской популяции. Выявлены гены, ассоциированные с воспалением,

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.

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.

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 43 отечественных и 435 зарубежных 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 клинического материала исследования, 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.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

Результаты диссертационного исследования Макаровой Ангелины Геннадьевны, выводы и практические рекомендации могут быть рекомендованы для работы практикующих врачей-неврологов как в амбулаторных, так и в стационарной практике, учебный процесс подготовки клинических ординаторов, аспирантов, и врачей-неврологов, которые обучаются на циклах повышения квалификации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Макаровой Ангелины Геннадьевны соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Замечания

Принципиальные замечания по диссертационной работе Макаровой Ангелины Геннадьевны отсутствуют.

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 на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи по уточнению роли воспаления в развитии церебральной

микроангиопатии, ее клинических проявлений и вариантов течения на основе оценки экспрессии генов, ассоциированных с воспалением, имеющей важное значение для развития неврологии и клинической лабораторной диагностики.

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 и дополнениями), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Макарова Ангелина Геннадьевна достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по двум специальностям: 3.1.24 – Неврология и 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика без дополнительного обсуждения.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры неврологии
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор


Савин А.А.

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных


Савин А.А.

Подпись профессора кафедры неврологии лечебного факультета ФГБОУ ВО
«МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, доктора медицинских наук, профессора
Савина Алексея Алексеевича «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ,
заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук, профессор


Васюк Ю.А.

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный медико-стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

+7-916-538-35-09; stu-clinic@mail.ru

«9» января 20 19 г.