



ФГБНУ НЦН

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»

Волоколамское шоссе, д. 80, Москва, 125367, тел.: (495) 374-77-76, факс: (495) 490-22-10
Электронная почта: center@neurology.ru, интернет-сайт: http://www.neurology.ru
ОКПО 01897653, ОГРН 1027739766812, ИНН/КПП 7733012151/773301001

«УТВЕРЖДАЮ»

директор ФГБНУ НЦН,

академик РАН

М.А. ПИРАДОВ

2023 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»

Диссертационная работа «РНК-биомаркеры болезни Паркинсона» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»; клиническая часть – на базе 5-го неврологического отделения с молекулярно-генетической лабораторией и научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии; лабораторные исследования – на базе молекулярно-генетической лаборатории 5-го неврологического отделения.

В период подготовки диссертации Ардаширова Наталья Сергеевна обучалась в очной аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии», а также в 2019-2021 гг. работала в научно-консультативном отделении с лабораторией нейроурологии и отделе трансляционных нейронаук ФГБНУ «Научный центр неврологии» в должности врача-невролога.

В 2017 году Ардаширова Наталья Сергеевна окончила факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В.

Ломоносова по специальности «лечебное дело». С 2017 по 2019 годы обучалась в клинической ординатуре в ФГБНУ «Научный центр неврологии». С 2019 по настоящее время обучается в очной аспирантуре в ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2022 году в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Научные руководители:

Федотова Екатерина Юрьевна, руководитель 5-го неврологического отделения, доктор медицинских наук.

Иллариошкин Сергей Николаевич, заместитель директора по научной работе, директор Института Мозга, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы обусловлена большой распространенностью и медико-социальной значимостью болезни Паркинсона в связи с ее частой встречаемостью и значительной инвалидизацией пациентов. Несмотря на высокую распространенность, лечение, замедляющее прогрессирование БП, до настоящего времени не найдено.

Одной из причин подобных неудач проводимых клинических исследований называют недостаточную изученность механизмов патогенеза болезни Паркинсона, а также недостаточно раннюю диагностику болезни Паркинсона. В связи с тем, что нейродегенеративный процесс при болезни Паркинсона значительно опережает клинические проявления, на момент появления моторных симптомов БП дегенерации подвергается более 80% дофаминергических нейронов черной субстанции. Также существенным моментом является медленное и вариабельное прогрессирование заболевания, в связи с чем за ограниченный период наблюдения в клиническом исследовании затруднительно оценить, насколько проводимое лечение замедляет развитие заболевания. При этом природа БП многофакторна, как и для большинства нейродегенеративных заболеваний. Лишь 5-10% составляют моногенные формы

заболевания, для остальных случаев точная этиология неизвестна. Тема диссертации призвана сделать попытку решить проблемы диагностики с помощью поиска информативных биомаркеров для диагностики и прогрессирования БП, а также выявления участия механизмов эпигенетической регуляции и изменения экспрессии генов в патогенезе БП.

Изучение эпигенетической регуляции может объяснить не только сам факт наличия заболевания, но и разнообразие его фенотипических проявлений и особенности его течения, поэтому изучение связи экспрессии микроРНК и генов, ассоциированных с развитием нейропатологических процессов, с клинической картиной заболевания, является также актуальным направлением.

Изменение экспрессии генов происходит в результате перестройки крупных генных сетей, поэтому изучение сочетанных изменений экспрессии генов при БП также является важным аспектом изучения патогенеза данного заболевания.

Связь темы с планом научных исследований центра. Диссертационная работа Ардашировой Натальи Сергеевны выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБНУ «Научный центр неврологии» в рамках тем научно-исследовательских работ № АААА-А20-120110390022-1

Личное участие автора в получении результатов. Автору принадлежит основная роль в анализе состояния проблемы, разработке протокола исследования, постановке цели и задач исследования. Самостоятельно проведены сбор анамнеза, неврологический осмотр пациентов с оценкой по клиническим шкалам, выполнение молекулярно-генетических исследований, статистическая обработка данных. На основании полученных результатов сформулированы выводы и практические рекомендации, по материалам работы подготовлены статьи, опубликованные в научных журналах.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом выборки пациентов, четкой постановкой цели и задач исследования, использованием современных клинических, инструментальных и лабораторных методов

исследования, применением корректных методов статистической обработки данных, соответствующих поставленным задачам.

Научная новизна полученных результатов.

Впервые на образцах крови, полученных от одних и тех же пациентов с болезнью Паркинсона, изучен профиль экспрессии большого числа генов, ассоциированных с нейропатологическими процессами, и микроРНК. Проведено сравнение экспрессии микроРНК в лейкоцитах крови и в аутопсийном материале. Показана дифференциальная экспрессия и биомаркерная роль микроРНК и генов ассоциированных с нейродегенеративными заболеваниями, показана их биомаркерная роль в диагностике болезни Паркинсона, Выявлены корреляции с клинической картиной. Показана взаимосвязь экспрессии микроРНК и генов, ассоциированных с нейропатологическими процессами, при болезни Паркинсона.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Теоретическое значение работы заключается в выявлении микроРНК и генов, уровень экспрессии которых изменяется при болезни Паркинсона. Показана взаимосвязь уровней экспрессии с фенотипическими проявлениями. Проведено сравнение экспрессии ряда микроРНК в лейкоцитах, периферических тканях и областях головного мозга. Определены основные нейробиологические процессы, в которых задействованы дифференциально экспрессирующиеся гены при болезни Паркинсона.

Практическое значение работы заключается в выявлении РНК-биомаркеров, которые могут быть полезны в качестве дополнительных диагностических лабораторных исследований при болезни Паркинсона в сложных случаях. Особенную важность представляет выявленная особенность экспрессии генов нейропатологии на начальных стадиях БП, в связи с трудностями ранней диагностики. Предложены потенциальные маркеры прогрессирования болезни Паркинсона.

Ценность научных работ соискателя.

Исследование позволило установить связь экспрессии микроРНК и РНК-транскриптов с болезнью Паркинсона. Выявлена связь экспрессии ряда микро-РНК и генов с болезнью Паркинсона, что позволяет рассматривать данные транскрипты

как потенциальный биомаркер болезни Паркинсона, что может способствовать в дальнейшем улучшению диагностики данного заболевания. В исследовании также была выявлена связь экспрессии микроРНК и генов с клинической картиной заболевания (длительность, форма). Было показано, что уровни экспрессии микроРНК в лейкоцитах крови и структурах ЦНС, предположительно, сопоставимы, что делает лейкоциты крови перспективным источником для изучаемых микроРНК. Потенциальные биомаркеры ранних стадий БП, найденные среди транскриптов, перспективны с точки зрения ранней диагностики данного заболевания. Были выявлены основные нейробиологические процессы, в которых участвуют гены, показавшие дифференциальную экспрессию, а также микроРНК для которых данные гены являются потенциальными мишенями.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1. Ардаширова Н.С. Тканеспецифичность экспрессии микроРНК при болезни Паркинсона / Ардаширова Н.С., Абрамычева Н.Ю., Ануфриев П.Л., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. // Нервные болезни. – 2022. – № 3. – С. 3-9.
2. Ардаширова Н.С. Выявление РНК-маркеров болезни Паркинсона с помощью мультиплексного анализа генной экспрессии / Ардаширова Н.С., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Сухоруков В.С., Воронкова А.С., Муджири Н.М., Иллариошкин С.Н. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2022. - Т. 16. - №4. - С. 38-43.
3. Ардаширова Н.С. МикроРНК в патогенезе и диагностике болезни Паркинсона / Ардаширова Н.С., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. // Нейрохимия. – 2020. – Т. 37. – № 2. – С. 99–105.
4. Ардаширова Н.С. Изменение профиля экспрессии микроРНК в лейкоцитах пациентов с болезнью Паркинсона / Ардаширова Н.С., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. // Изменение профиля экспрессии

микроРНК в лейкоцитах пациентов с болезнью Паркинсона. – 2022. – Acta Naturae. – Т.14. – №3(54) – С. 79-84.

Соответствие содержания диссертации специальности, по которой она рекомендована к защите. Материалы диссертационной работы отвечают требованиям соответствия избранным специальностям 3.1.24 – Неврология и 1.5.7. – Генетика

Заключение.

Диссертационная работа Ардашировой Натальи Сергеевны «РНК-биомаркеры болезни Паркинсона» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24 – Неврология и 1.5.7 - Генетика.

Заключение принято на расширенном заседании научных сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го неврологических отделений, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории нейроморфологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» 29 июня 2022 года.

На заседании присутствовали 30 человек. Результаты голосования: «за» – 30 человек, «против» – нет, «воздержались» – нет. Протокол № 4 от 29 июня 2022 года.

Председатель заседания:

Ведущий научный сотрудник
2-го неврологического отделения,
доктор медицинских наук

Гераскина Л.А.

Подпись ведущего научного сотрудника 2-го неврологического отделения, д.м.н.

Гераскиной Людмилы Александровны ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН,
кандидат медицинских наук



Сергеев Д.В.