

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: fmcrc@almazovcentre.ru

ОГРН 5037804931011 ИНН 7802030429 КПП 781401301

25.12.2023 № 02-05-15012/23

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 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 и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

Актуальность темы исследования

Актуальность темы диссертации обусловлена высокой распространенностью церебральной микроангиопатии (ЦМА), ассоциированной с прогрессированием когнитивных расстройств, и ее существенным вкладом в развитии смешанной с нейродегенерацией деменции. До сих пор стратегии контроля сосудистых факторов риска при церебральной микроангиопатии не принесли ощутимых результатов в сдерживании прогрессирования заболеваний и связанных с ними когнитивных расстройств. Одной из возможных причин является развитие коморбидности церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера.

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, что является актуальной клинической проблемой.

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

Диссертационная работа Цыпуштановой Марии Михайловны 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**

Впервые одновременно на одной выборке пациентов с ЦМА, вероятной болезни Альцгеймера и в контроле с едиными методическими стандартами были оценены биохимические показатели повреждения ГЭБ, мозга и нейродегенерации в крови и ЦСЖ и проведены их сопоставления.

Впервые уточнены диагностические маркеры ЦМА и ее дифференцирования от болезни Альцгеймера, сосудистых когнитивных расстройств от дегенеративных вследствие вероятной болезни Альцгеймера. Диагностическая значимость данных маркеров подтверждена сопоставлением их уровней с особенностями клинических проявлений, нейровизуализационными изменениями и сосудистыми факторами риска.

Впервые предложен подход диагностирования смешанных форм ЦМА и болезни Альцгеймера и высокого риска развития деменции по сочетанию установленных маркеров ЦМА и болезни Альцгеймера.

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

Для ЦМА и болезни Альцгеймера были выявлены общие патологические механизмы, опосредуемые повышением VEGF-C (vascular endothelial growth factor type C, сосудистый эндотелиальный фактор лимфоангиогенеза), MMP-2, -9 в крови, и отличающие данные заболевания. Для ЦМА значимым является повышение TNF- α в крови и ЦСЖ и GFAP (glial fibrillary acidic protein, глиофибрилярный кислый белок) в цереброспинальной жидкости; для болезни Альцгеймера – 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 цереброспинальной жидкости.

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

Состоит в поиске и установлении биохимических маркеров, позволяющих диагностировать ЦМА, дифференцировать ее от болезни Альцгеймера на основании стандартизированной диагностики показателей

повреждения ГЭБ, мозга и нейродегенерации в крови и церебро-спинальной жидкости на одной выборке пациентов и группы контроля.

Высокая чувствительность и специфичность установленных диагностических маркеров ЦМА и ее дифференцирования от болезни Альцгеймера позволяет использовать их в качестве эквивалента доминирования определенных механизмов поражения мозга и на основании их сочетания прогнозировать возможность коморбидности ЦМА и болезни Альцгеймера с развитием смешанных форм когнитивных расстройств, приводящих к утяжелению течения заболевания.

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

Использование диагностических маркеров крови и церебро-спинальной жидкости при ЦМА обеспечивает возможность дифференцирования сосудистой этиологии КР при схожести клинического паттерна ЦМА и болезни Альцгеймера.

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

Оценка содержания диссертации

Диссертация Цыпуштановой Марии Михайловны изложена в традиционном стиле. Оформление и последовательность материала отвечают требованиям ВАК. Диссертационная работа изложена на 115 страницах машинописного текста, содержит 21 таблицу и иллюстрирована 57 рисунками. Диссертация включает следующие традиционные разделы:

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.

Личное участие автора

Автор разрабатывал протокол исследования, проводил набор клинического материала (сбор анамнеза и подробный неврологический осмотр пациентов, оценка сосудистых факторов риска, оценка когнитивных расстройств по шкалам, сбор образцов крови и церебро-спинальной жидкости), анализировал и интерпретировал полученные лабораторные данные (под руководством заведующей отдела лабораторной диагностики ФГБНУ НЦН, д.м.н. Шабалиной А.А.). Также автор проводил статистический анализ полученных данных и подготовку статей с последующей их публикацией в научных журналах. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы, проведена статистическая обработка, обобщены данные.

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

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

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы М.М. Цыпуштановой могут быть использованы в клинической практике, а также в образовательном процессе для студентов, ординаторов и аспирантов; на циклах повышения квалификации по специальностям «Неврология» и «Клиническая лабораторная диагностика».

В рамках дискуссии возникли следующие вопросы:

1. Какие основные механизмы и их последовательность можно выделить при развитии смешанных форм при сочетании церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера?

2. Какие клинические проявления могут служить предикторами неблагоприятного прогноза при церебральной микроангиопатии и каков может быть предложен алгоритм диагностики в таких случаях?

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 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 маркеров повреждения гематоэнцефалического барьера, мозга и нейродегенерации в диагностике церебральной микроангиопатии и дифференцировании ее от болезни Альцгеймера.

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 Цыпуштанова М.М. 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

— Алексеева Татьяна Михайловна

«25» декабря 2023 г.

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

Вавилова Татьяна Владимировна

«25» декабря 2023 г.

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

Недошивин Александр Олегович,
учёный секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава Росси
д.м.н., профессор



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский 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>