

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Шадриной Марии Игоревны, доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории молекулярной генетики наследственных болезней НИЦ «Курчатовский институт», на диссертационную работу «РНК-биомаркеры болезни Паркинсона» **Ардашировой Натальи Сергеевны**, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24 – Неврология, 1.5.7 – Генетика

Актуальность темы диссертации

Болезнь Паркинсона является распространенным прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием. На сегодняшний день известно, что заболевание характеризуется значительной гетерогенностью в плане своей этиологии: до 10% случаев имеют моногенный тип наследования, остальные являются спорадическими. Тем не менее, наследственные и спорадические случаи имеют общие звенья патогенеза заболевания. На сегодняшний день известно об участии множества молекулярных механизмов в патогенезе болезни Паркинсона, однако, некоторые из них, например, эпигенетическая регуляция экспрессии генов, являются предметом активного изучения в последние годы.

Изменение экспрессии не затрагивает какой-либо один ген изолировано – изменение экспрессии одного элемента влечет за собой изменение экспрессии других, взаимодействующих с ним, генов. Поэтому комплексное изучение экспрессии генов является сложной и перспективной задачей, которая, вероятно, может пролить свет на патогенез заболевания.

На регуляцию экспрессии генов при болезни Паркинсона влияют все основные известные эпигенетические механизмы – метилирование ДНК, модификация гистонов и некодирующих РНК. Изучение эпигенетической регуляции может объяснить не только сам факт наличия заболевания, но и разнообразие его фенотипических проявлений и особенности его течения.

Диссертационная работа Ардашировой Н.С. посвящена изучению РНК-

биомаркеров болезни Паркинсона. Выявление новых биомаркеров не только может улучшить диагностику данного заболевания, но и уточнить элементы патогенеза заболевания и направить поиск мишеней для терапевтического вмешательства, в связи с чем актуальность темы исследования не вызывает сомнений.

Достоверность и новизна результатов работы

Достоверность полученных результатов и сформулированных выводов диссертационной работы основывается на достаточном для решения поставленных задач объеме выборки (70 пациентов с болезнью Паркинсона, 40 здоровых добровольцев), высоком уровне методологии исследования, использованием современных молекулярно-генетических исследовательских технологий и использовании корректных методов статистического анализа. Результаты диссертационного исследования были доложены на международных и всероссийских конференциях, по теме диссертации опубликовано достаточное количество печатных работ.

Новизна работы заключается в том, что впервые на образцах крови, полученных от одних и тех же пациентов с болезнью Паркинсона, изучен профиль экспрессии большого числа генов, ассоциированных с нейropатологическими процессами, и микроРНК. Проведено сравнение экспрессии микроРНК в лейкоцитах крови и в аутопсийном материале, что имеет значение для корректной интерпретации полученных данных. Показана дифференциальная экспрессия 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 нейropатологическими процессами, при болезни Паркинсона.

Ценность полученных результатов для науки и практики

Теоретическое значение работы заключается в выявлении ряда микроРНК и генов, уровень экспрессии которых изменяется при болезни Паркинсона. Показана

взаимосвязь уровней экспрессии с фенотипическими проявлениями, а также изменение экспрессии на ранних и поздних стадиях заболевания. Проведено сравнение экспрессии ряда микроРНК в лейкоцитах, периферических тканях и областях головного мозга. Показаны сетевые изменения экспрессии микроРНК и генов.

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 и микроРНК на начальных стадиях БП, в связи с трудностями ранней диагностики. Предложены потенциальные маркеры прогрессирования болезни Паркинсона.

Результаты работы могут быть использованы в практике работы лабораторий молекулярной генетики, специализирующихся на исследованиях в области нейродегенеративных заболеваний, с целью повышения точности диагностики болезни Паркинсона, а также для поиска перспективных мишеней для терапии болезни Паркинсона.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа Ардашировой Н.С. изложена на 145 страницах машинописного текста, содержит 16 таблиц, 16 рисунков, 10 приложений. Работа состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, заключения, списка сокращений и условных обозначений, приложений, списка литературы, содержащего 221 источник, из них 16 отечественных, и 10 публикаций автора по теме диссертации. Работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК Российской Федерации, написана грамотным научным языком.

Литературный обзор отражает общие сведения о болезни Паркинсона. Представлены данные об этиологии и патогенезе заболевания, клинической и

патоморфологической картине, рассмотрена общая информация о трудности диагностики болезни Паркинсона и доступных на сегодняшний день биомаркерах, в частности, РНК-биомаркерах. Кроме того, подробно описаны механизмы эпигенетической регуляции экспрессии с помощью микроРНК. Дан исчерпывающий обзор имеющихся литературных источников по изучению кодирующих и некодирующих РНК при болезни Паркинсона. Литературный обзор свидетельствует о высокой эрудированности автора в изучаемой ей проблеме.

Во второй главе дается характеристика больных и методов исследования. Объем исследования достаточен для решения поставленных автором задач.

В работе использовались следующие молекулярно-генетические методы:

- выделение РНК;
- обратная транскрипция с использованием stem-loop праймеров;
- полимеразная цепная реакция (ПЦР);
- анализ экспрессии 760 генов в мультиплексном режиме с использованием технологии Nanostring.

Третья глава посвящена описанию результатов работы. В соответствующих разделах описаны результаты оценки экспрессии микроРНК, экспрессии генов с помощью панели Nanostring Neuropathology Panel. Для кодирующих и некодирующих РНК был проведен анализ дифференциальной экспрессии, оценена связь с клинической картиной. Показаны сетевые изменения экспрессии кодирующих и некодирующих РНК.

Четвертая глава содержит детальное обсуждение полученных результатов, аргументированное сравнение с ранее опубликованными литературными данными и обобщения.

Выводы и практические рекомендации логичны и аргументированы. Основаны на достоверных научных данных и многостороннем статистическом анализе, отражают новизну исследования, соответствуют цели и поставленным задачам. Практические рекомендации сформулированы четко, что позволяет применять их в практической деятельности.

Диссертационная работа является завершенной и полной. Все главы

диссертационной работы четко структурированы, повествование последовательно и логично.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 статьи в научных рецензируемых журналах, 2 из которых в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Ардашировой Н.С. отражает актуальность темы, цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, материалы и методы исследования, основные результаты, выводы и практические рекомендации. Автореферат соответствует содержанию диссертации. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Замечания

К содержанию и оформлению диссертационной работы имеется несколько замечаний:

1. В данной работе был проведен анализ общей группы больных с БП, которая включала как леченных, так нелеченых пациентов. С моей точки зрения такой подход не совсем правомочен. Известно, что на экспрессию изученных в данной работе РНК-маркеров сильно влияют различные факторы, в том числе и приема пациентами лекарственных препаратов. В связи с этим не совсем понятно, зачем сначала была проанализирована общая группа, а уже только потом был проведен анализ двух групп: леченных и нелеченых.
2. Автору необходимо было более четко обозначить, что проводимый

им анализ диагностической значимости изучаемых маркеров является предварительным и позволяет предположить, что выявленные маркеры являются потенциальными маркерами. Оценка диагностической значимости маркеров должна проводиться на независимых выборках.

3. К анализу и интерпретации результатов, полученных при изучении аутопсийного материала, необходимо было отнестись более осторожно. В данной части работы использовался материал, полученный от трех пациентов, у которых была разная клиническая картина заболевания и разная лекарственная терапия.
4. При оформлении таблиц (при описании легенды) желательно было бы привести статистические критерии, которые были использованы в каждом конкретном случае.

В целом же, необходимо отметить, что высказанные замечания не имеют принципиального значения и существенно не влияют на качество диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ардашировой Натальи Сергеевны на тему «РНК-биомаркеры болезни Паркинсона», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи выявления потенциальных РНК-биомаркеров болезни Паркинсона, что имеет существенное практическое и теоретическое значение для неврологии и генетики.

Диссертационная работа Ардашировой Натальи Сергеевны на тему «РНК-биомаркеры болезни Паркинсона» полностью соответствует требованиям, указанным в п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016, №650 от 29.05.2017, № 1024 от 28.08.2017, № 1168 от 01.10.2018, №426 от

20.03.2021), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Ардаширова Наталья Сергеевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24 – Неврология, 1.5.7 – Генетика.

Официальный оппонент

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики наследственных болезней НИЦ «Курчатовский институт»

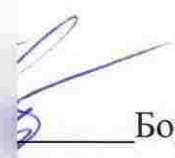
_____ Мария Игоревна

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных

_____ на Мария Игоревна

Подпись д.б.н. Шадринной Марии
Главный ученый секретарь
НИЦ «Курчатовский институт»





_____ Борисов К.Е.

Контактная информация:

Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»

Адрес: 123182 Москва площадь академика И.В. Курчатова, д. 2

Телефон: +7-499-196-02-10

e-mail: maria.i.shadrina@yandex.ru

Web-сайт: <http://nrcki.ru/>

« 31 » август 2023 г.