

«УТВЕРЖДАЮ»

директор ФГБНУ НЦН,

академик РАН

М.А. ПИРАДОВ

2023 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»

Диссертационная работа «Маркеры повреждения гематоэнцефалического барьера и мозга при церебральной микроангиопатии (клинико-лабораторное исследование)» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»; клиническая часть – на базе 3-го неврологического отделения; лабораторные исследования – отделе лабораторной диагностики; нейровизуализационная часть – в отделе лучевой диагностики.

В период подготовки диссертации Цыпуштанова Мария Михайловна работала в ФГБНУ «Научном центре неврологии» в должности врача-невролога отдела трансляционных нейронаук, научно-консультативного отделения, группы круглосуточного медицинского наблюдения, а также третьего неврологического отделения.

В 2018 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет» по специальности «лечебное дело». С 2018 по 2020 годы обучалась в клинической ординатуре Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» по специальности неврология. С 2020 по 2023 годы обучалась в очной аспирантуре в ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2023 году в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Научные руководители:

Добрынина Лариса Анатольевна, заведующая 3-м неврологическим отделением, главный научный сотрудник, доктор медицинских наук.

Шабалина Алла Анатольевна, заведующая отделом лабораторной диагностики, ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук.

По итогам обсуждения принято следующее заключение: Актуальность темы диссертации обусловлена высокой распространенностью церебральной микроангиопатии, 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 когнитивными расстройствами. 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 темы с планом научных исследований центра. 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.

Личное участие автора в получении результатов. Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, в постановке цели и задач, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Автор проводил набор клинического материала (сбор анамнеза и подробный неврологический осмотр пациентов, оценка сосудистых факторов риска, оценка когнитивных расстройств по шкалам, сбор образцов крови и ЦСЖ), анализировал и интерпретировал полученные лабораторные данные (под руководством д.м.н., в.н.с. Шабалиной А.А. – руководителя отдела лабораторной диагностики ФГБНУ НЦН). 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.

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 одновременно на одной выборке пациентов с ЦМА, вероятной БА 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 БА, сосудистых КР от дегенеративных вследствие вероятной БА. 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 БА и высокого риска развития деменции по сочетанию установленных маркеров ЦМА и БА.

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

Для ЦМА и БА 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 ЦСЖ; для БА – 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 ЦСЖ.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Состоит в поиске и установлении биохимических маркеров, позволяющих диагностировать ЦМА, дифференцировать ее от БА на основании стандартизированной диагностики показателей повреждения ГЭБ, мозга и нейродегенерации в крови и ЦСЖ на одной выборке пациентов и группы контроля.

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

Диагностическая точность установленных маркеров ЦМА и дифференцирования ЦМА от БА подтверждена их взаимосвязью с особенностями КР 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 БА в качестве условия более тяжелого течения заболевания.

Использование диагностических маркеров крови и ЦСЖ при ЦМА обеспечивает возможность дифференцирования сосудистой этиологии КР при схожести клинического паттерна ЦМА и БА.

Ценность научных работ соискателя.

Настоящее исследование посвящено поиску биохимических маркеров, обладающих предиктивными возможностями в отношении диагностики ЦМА и дифференцирования ее от БА на основании оценки показателей повреждения ГЭБ (TNF- α , VEGF-C, MMP-2, -9, фибриноген, альбумин, натрий, калий), мозга (NEFL, GFAP, NSE) и нейродегенерации (A β 1-42, A β 1-40, тау-протеин) в крови и ЦСЖ.

Диагностическими биохимическими маркерами ЦМА при отклонении их уровня от пороговых величин являются: повышение TNF- α , VEGF-C, MMP-2, -9, GFAP в крови, – маркерами дифференцирующими ЦМА от БА: повышение TNF- α в крови и ЦСЖ, снижение NEFL в крови, повышение GFAP и снижение NSE в ЦСЖ.

Выявление при ЦМА и БА единых и дифференцирующих их маркеров свидетельствует о наличии общих, вероятно, формирующих коморбидность заболеваний, и различающих их механизмов. Общие звенья патогенеза ЦМА и БА опосредованы повышением VEGF-C, MMP-2,-9 в крови. Характерными особенностями для ЦМА являются: повышение TNF- α в крови и ЦСЖ и GFAP в ЦСЖ, – для БА: повышение NEFL и снижение A β 1-40 в крови, снижение A β 1-42 в ЦСЖ, повышение тау-протеина в крови и ЦСЖ.

TNF- α -ассоциированное воспаление, наиболее вероятно, является инициирующим механизмом ЦМА. Оно поддерживается GFAP-активацией и в последующем приводит к NEFL-ассоциированной гибели миелина, аксональной дегенерации и отложению патологических белков.

Более широкое использование установленных маркеров в исследовательской и клинической практике позволит определять ведущие патогенетические механизмы поражения головного мозга, дифференцировать сосудистые и нейродегенеративные причины КР и их коморбидность. Это является крайне важным в разработке патогенетической терапии и оценке ее эффективности при ЦМА и БА, прогнозировании течения заболевания.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов. По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 6 статей – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

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

1. Добрынина Л.А. (2022b). Выживаемость, изменения когнитивных функций и состояния головного мозга у пациентов с церебральной микроангиопатией (болезнью мелких сосудов): 5-летнее наблюдение. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Кремнева Е.И., Шамтиева К.В., Цыпуштанова М.М., Макарова А.Г., Трубицына В.В., Бициева Э.Т., Филатов А.С., Бырочкина А.А., Кротенкова М.В. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2022. – Т. 16. – №. 4. – С. 18-28. – (К1).
2. Добрынина Л.А. (2022с). Связь нарушений кровотока и ликворотока с повреждением стратегических для когнитивных расстройств зон мозга при церебральной микроангиопатии. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Шамтиева К.В., Кремнева Е.И., Ахметзянов Б.М., Цыпуштанова М.М., Макарова А.Г., Трубицына В.В., Кротенкова М.В. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2022. – Т. 16. – №. 2. – С. 25-35. – (К1).
3. Добрынина Л.А. Биохимические маркеры нейродегенерации при церебральной микроангиопатии (болезни мелких сосудов) и болезни Альцгеймера / Добрынина Л.А., Цыпуштанова М.М., Шабалина А.А., Шамтиева К.В., Макарова А.Г., Трубицына В.В., Забитова М.Р., Гаджиева З.Ш., Бициева Э.Т., Бырочкина А.А., Гейнц А.А. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2023. – Т. 17. – №. 3. – С. 21-30. – (К1).
4. Добрынина Л.А. Кластеризация диагностических МРТ-признаков церебральной микроангиопатии и ее связь с маркерами воспаления и ангиогенеза. Добрынина Л.А., Гнедовская Е.В., Забитова М.Р., Кремнева Е.И., Шабалина А.А., Макарова А.Г., Цыпуштанова М.М., Филатов А.С., Калашникова Л.А., Кротенкова М.В. // **Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова.** – 2020. – Т. 120. – №. 12-2. – С. 22-31. – (К1).
5. Добрынина Л.А. Роль изменения экспрессии генов, ассоциированных с воспалением, при церебральной микроангиопатии с когнитивными расстройствами / Добрынина Л.А., Макарова А.Г., Шабалина А.А., Бурмак А.Г., Шлапакова П.С., Шамтиева К.В., Цыпуштанова М.М., Трубицына В.В., Гнедовская Е.В. // **Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова.** – 2023. – Т. 123. – №. 9. – С. 58-68. – (К1).
6. Лагода Д.Ю. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии умеренных когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии. Лагода Д.Ю., Добрынина Л.А., Супонева Н.А., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Цыпуштанова М.М., Кадыков А.С., Пирадов М.А. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2021. – Т. 15. – №. 4. – С. 5-14. – (К1).

Соответствие содержания диссертации специальности, по которой она рекомендована к защите. Материалы диссертационной работы отвечают требованиям соответствия избранным специальностям: 3.1.24 – Неврология и 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика. Высказанные в процессе обсуждения замечания и пожелания будут учтены при подготовке окончательного варианта диссертации.

Заключение.

Диссертационная работа Цыпуштановой Марии Михайловны «**Маркеры повреждения гематоэнцефалического барьера и мозга при церебральной микроангиопатии (клинико-лабораторное исследование)**» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.24 – Неврология и 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика.

Заключение принято на расширенном заседании научных сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го, 6-го неврологических отделений, отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, консультативного-диагностического отделения, лаборатории ультразвуковых исследований, лаборатории клинической нейрофизиологии, отдела лучевой диагностики, отдела лабораторной диагностики института клинической и профилактической неврологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» от 27 июня 2023 года.

На заседании присутствовали 34 человека. Результаты голосования: «за» – 34 человек, «против» – нет, «воздержались» – нет.

Протокол № 4 от 27 июня 2023 года.

Председатель заседания:

Заведующая отделом лучевой диагностики

главный научный сотрудник

доктор медицинских наук

Кротенкова М.В.

Подпись заведующей отделом лучевой диагностики и главного научного сотрудника, доктора медицинских наук Кротенковой М.В. ЗАВЕР.

Ученый секретарь ФГБНУ ИЦН

кандидат медицинских наук

Степанов Д.В.

