

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.186.01 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета
от 13 февраля 2024 г. № 3

О присуждении Макаровой Ангелине Геннадьевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Церебральная микроангиопатия: профиль экспрессии генов, ассоциированных с воспалением (клинико-лабораторное исследование)» по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика принята к защите 8 декабря 2023 года, протокол № 32, диссертационным советом 24.1.186.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», расположенного по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 (Приказ Рособнадзора от 07.12.2007 г. №2397-1753, Приказ Минобрнауки России от 02.11.2012 г. №714/нк).

Соискатель Макарова Ангелина Геннадьевна, 21 апреля 1995 года рождения, в 2018 году окончила медицинский институт Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный университет» по специальности «Лечебное дело», г. Тула, с 01.09.2018 г. по 31.07.2020 г. обучалась в клинической ординатуре на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», с 2020 по 2023 год являлась аспирантом в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии», справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2023 году в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии». В настоящее время работает в 3-м неврологическом отделении и в консультативно-диагностическом отделении Института клинической и профилактической неврологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» в должности врача-невролога.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»: клиническая часть – на базе 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии; лабораторная часть – на базе отдела

лабораторной диагностики Института клинической и профилактической неврологии.

Научные руководители:

Добрынина Лариса Анатольевна, заведующая 3-м неврологическим отделением Института клинической и профилактической неврологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», доктор медицинских наук;

Шабалина Алла Анатольевна, заведующая отделом лабораторной диагностики Института клинической и профилактической неврологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», доктор медицинских наук.

Официальные оппоненты:

Савин Алексей Алексеевич, профессор кафедры неврологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор;

Щербо Сергей Николаевич, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики Факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор биологических наук, профессор.

Официальные оппоненты дали положительные отзывы на диссертационную работу, отметили, что не имеют принципиальных замечаний и вопросов.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, подписанным Алексеевой Татьяной Михайловной, заведующей кафедрой неврологии с клиникой Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, доктором медицинских наук, профессором и Вавиловой Татьяной Владимировной, заведующей кафедрой лабораторной медицины с клиникой Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, доктором

медицинских наук, профессором, заслуженным деятелем науки Российской Федерации, отметила, что не имеет принципиальных замечаний, возник ряд вопросов в рамках дискуссии о влиянии средовых факторов на прогрессирование церебральной микроангиопатии, а также о значении исследований экспрессии изученных генов для клинической практики, на которые соискатель дала исчерпывающие пояснения. Таким образом, ведущая организация дала заключение, что диссертация Макаровой А.Г. по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями и дополнениями) и содержит решение актуальной задачи – уточнение роли воспаления в развитии церебральной микроангиопатии, ее клинических проявлений и вариантов течения на основе оценки экспрессии генов, ассоциированных с воспалением, что имеет важное значение для неврологии и лабораторной диагностики.

Соискатель имеет 13 научных работ по теме диссертации общим объёмом 6,5 печатных листов, из них 5 в журналах, рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. В опубликованных работах в полном объеме изложены основные результаты, положения и выводы диссертации. Автору принадлежит определяющая роль в подготовке данных публикаций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. 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.

2. 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.

На автореферат диссертации поступили 4 положительных отзыва, не содержащих критических замечаний:

1. Каленова Ирина Евгеньевна, д.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации;

2. Белова Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор, декан медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета, профессор кафедры неврологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет»;

3. Кулеш Алексей Александрович, д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

4. Мазуров Алексей Владимирович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, и.о. руководителя лаборатории клеточной адгезии Института экспериментальной кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается большим опытом их научно-исследовательской клинической работы по проблематике диссертационного исследования.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана панель оценки экспрессии генов, ассоциированных с воспалением, при церебральной микроангиопатии;

предложены прогностические маркеры прогрессирования церебральной микроангиопатии и развития более тяжелых когнитивных расстройств;

доказано, что снижение экспрессии установленных генов может позволить прогнозировать более тяжелое течение церебральной микроангиопатии и выраженных когнитивных расстройств;

введены в практическое применение молекулярно-генетические маркеры, ассоциированные с прогрессирующим церебральной микроангиопатии и когнитивных расстройств, формированием разных форм церебральной микроангиопатии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана роль изменения экспрессии генов воспалительного профиля в развитии церебральной микроангиопатии, ассоциированных с ней когнитивных расстройств, разных типов заболевания, а также артериальной гипертензии;

изложены основные клинические и молекулярно-генетические признаки, характеризующие течение церебральной микроангиопатии, ее клинических проявлений;

изучена роль изменения экспрессии генов воспалительного профиля, отобранных на основании результатов повторных полногеномных исследований ассоциаций при церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера, а также генов циркулирующих маркеров, ассоциированных с повреждением сосудистой стенки и мозга, в развитии и прогрессировании церебральной микроангиопатии;

раскрыта прогностическая роль изменения экспрессии установленных генов в развитии церебральной микроангиопатии и показана их прогностическая значимость для определения прогрессирования заболевания;

проведена модернизация имеющихся алгоритмов лабораторной диагностики прогрессирования церебральной микроангиопатии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработана и внедрена оригинальная панель оценки экспрессии генов, включающая гены BIN1, VEGFA, VEGFC, CD2AP, ACE, ACOX1, TNFR1, CD33 и MRPL38;

определены новые молекулярно-генетические маркеры диагностики и определения прогноза церебральной микроангиопатии;

представлены рекомендации по использованию в клинической практике у пациентов с церебральной микроангиопатией панели для оценки экспрессии генов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на достаточной выборке обследованных (44 пациента с церебральной микроангиопатией 2-й и 3-й стадий гипертензивности белого вещества и когнитивными расстройствами, а также 11 участников контрольной группы), которым проведено комплексное

клиническое, нейровизуализационное и молекулярно-генетическое обследование; все данные получены на сертифицированном оборудовании;

теория построена на основании ранее опубликованных в международных и российских изданиях исследований, показавших роль воспаления, сопряженного с эндотелиальной дисфункцией, повреждением гематоэнцефалического барьера и нейровоспалением в развитии церебральной микроангиопатии;

идея базируется на обобщении передового мирового опыта, а также на анализе практики диссертанта;

использованы авторские данные диссертанта и данные, полученные ранее по рассматриваемой тематике;

установлено, что использование оригинальной панели оценки экспрессии генов, включающей гены *BIN1*, *VEGFA*, *VEGFC*, *CD2AP*, *ACE*, *ACOX1*, *TNFR1*, *CD33* и *MRPL38*, позволит улучшить диагностику разных форм течения заболевания, прогноз развития выраженных когнитивных расстройств и определять тактику ведения пациентов;

использованы современные методики сбора, систематизации и обработки исходной информации, удовлетворяющие современным требованиям доказательной медицины.

Личный вклад соискателя: автору принадлежит определяющая роль в постановке целей и задач исследования, разработке дизайна и методологии исследования, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Автором лично выполнены все этапы клинического обследования пациентов, а также освоены методы лабораторных исследований на уровне преаналитического и постаналитического этапов, включающих подготовку пациента, сбор и транспортировку образцов, подготовку аналитического оборудования, расчета полученных результатов. Автор лично осуществлял необходимую для определения экспрессии генов оценку качества выделенной мРНК с определением концентрации полученной РНК на специализированном лабораторном оборудовании. Автором самостоятельно проведен анализ и статистическая обработка полученных результатов с нормализацией данных, освоено программное обеспечение «nSolver 4.0» для NanoString, а также подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

Диссертационный совет 24.1.186.01 принял решение, что диссертация Макаровой Ангелины Геннадьевны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по уточнению роли воспаления в развитии церебральной микроангиопатии, ее клинических проявлений и

вариантов течения на основе оценки экспрессии генов, ассоциированных с воспалением, что имеет большое теоретическое и практическое значение для неврологии и клинической лабораторной диагностики, полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления от 25.01.2024), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, не содержит недостоверных сведений в опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты.

На заседании 13 февраля 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Макаровой Ангелине Геннадьевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 14 докторов наук по специальности 3.1.24. Неврология, 3 докторов наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав диссертационного совета, проголосовали: за – 18, против – 0, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета 24.1.186.01
доктор медицинских наук

Л.А. Гераскина

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.186.01
кандидат медицинских наук

П.И. Кузнецова

«14» февраля 2024 г.

