

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации Катунинной Елены Анатольевны, на диссертационную работу Ардашировой Натальи Сергеевны на тему «РНК-биомаркеры болезни Паркинсона», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24 – Неврология, 1.5.7 – Генетика

Актуальность темы диссертации

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из самых частых двигательных расстройств. Заболевание проявляется широким спектром моторных и немоторных проявлений, характеризуется неуклонным прогрессированием и постепенно приводит к тяжелой инвалидизации пациентов. На сегодняшний день диагноз БП устанавливается клинически, и точность такой клинической диагностики не превышает 80%. В связи с этим поиск информативных биомаркеров приобретает особую важность для диагностики и дифференциальной диагностики БП.

БП является клинически и патогенетически гетерогенным заболеванием: около 5-10% случаев являются моногенными наследственными формами, остальные являются спорадическими формами, точная этиология которых не ясна. Что касается патогенеза, то на сегодняшний момент выявлено несколько важных звеньев патогенеза БП, которые могут быть мишенями для терапии. Лечение БП является, на сегодняшний день, исключительно симптоматическим. Недостаточная точность диагностики БП может являться одной из причин неуспеха в разработке патогенетического заболевания, которое бы замедляло прогрессирование БП.

Поиск информативных биомаркеров позволит не только более точно

устанавливать диагноз заболевания, но и указывать на возможные подходы к патогенетическому лечению БП.

Диссертационная работа Ардашировой Н.С. посвящена изучению биомаркеров болезни Паркинсона, что является важной задачей для улучшения диагностики этого заболевания и потенциального поиска мишеней для патогенетического лечения БП, в связи с чем актуальность темы исследования не вызывает сомнений.

Достоверность и новизна результатов работы

Достоверность полученных результатов и сформулированных выводов диссертационной работы подтверждается высоким методическим уровнем исследования, адекватным объемом выборки, достаточным для решения поставленных задач, применением современных методов исследования и корректной статистической обработкой полученных данных. Материалы диссертационного исследования представлены на всероссийских и международных конференциях, по теме диссертации опубликовано достаточное количество печатных работ в рецензируемых журналах.

Важной особенностью работы является тот факт, что профиль экспрессии большого числа генов, ассоциированных с нейропатологическими процессами, и регуляторных микроРНК у пациентов с БП были изучены на одних и тех же образцах клеток крови. Благодаря этому впервые на одной выборке пациентов показаны взаимосвязанные, сетевые изменения в экспрессии кодирующих и некодирующих РНК при БП. Экспрессия микроРНК была исследована также в аутопсийном материале.

В качестве потенциальных диагностических биомаркеров БП определены дифференциально экспрессирующиеся микроРНК (miR-29c-3p, miR-29a-3p, miR-7-5p, miR-30c-5p) и гены (*CDKN1A* и *CPT1B*), выявлен ряд значимых корреляций с клинической картиной (в частности, с длительностью, формой, степенью выраженности немоторных проявлений, а также, в случае микроРНК, с назначением противопаркинсонических препаратов).

Ценность полученных результатов для науки и практики

Теоретическое значение работы заключается в определении ряда регуляторных и кодирующих РНК, уровень экспрессии которых изменяется у пациентов с БП по сравнению с контрольной группой, а также в зависимости от особенностей клинической картины заболевания. Изучены соотношения уровней экспрессии ряда микроРНК в лейкоцитах, периферических тканях и различных областях головного мозга при БП, показана тканеспецифичность экспрессии регуляторных РНК.

Практическое значение работы заключается в выявлении информативных РНК-биомаркеров, которые могут быть полезны в качестве дополнительных диагностических показателей при БП в сложных случаях, особенно на начальных стадиях заболевания, когда клиническая картина заболевания может быть нечеткой, с учетом выявленных отличий экспрессии генов у данной категории пациентов. Предложены потенциальные молекулярно-генетические маркеры прогрессирования БП.

Результаты работы могут быть использованы в практике работы отделений, специализирующихся на двигательных расстройствах и нейродегенеративных заболеваниях, в научных исследованиях, для которых необходима более точная диагностика БП, а также для поиска перспективных мишеней для терапии БП.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа Ардашировой Н.С. оформлена традиционно, в соответствии с требованиями ВАК Российской Федерации, написана грамотным языком. Она изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы по изучаемой проблеме, глав с описанием материалов и методов исследования, полученных результатов, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложений. Список литературы оформлен корректно и включает 221 источник, из них 16 отечественных. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 16 рисунками, содержит 10 приложений.

Во «Введении» отражена актуальность исследования, определены его цель и

задачи, обоснованы новизна, научная и практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту, указан личный вклад автора.

В главе 1 «Обзор литературы» обобщены современные данные о БП, ее этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике. Отдельно проанализировано состояние проблемы поиска биомаркеров БП с акцентом на РНК-биомаркеры. Проанализированы данные, свидетельствующие об участии изменения экспрессии генов и микроРНК в патогенезе БП. Литературный обзор хорошо структурирован, изложен хорошим научным языком. Подробное изложение материала в данной главе демонстрирует глубокую проработку автором исследуемой темы.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» изложен дизайн исследования, определены критерии отбора участников, дана подробная характеристика используемых лабораторных и инструментальных методов диагностики. Подбор методов исследования адекватен поставленным задачам. Полученные данные обработаны с применением современных процедур статистического анализа, что подтверждает их достоверность.

В первой части главы 3 «Результаты» приведен подробный анализ экспрессии микроРНК. Показана дифференциальная экспрессия ряда микроРНК при БП и в контрольной группе, определена диагностическая значимость для данных микроРНК и их комбинации, выявлена корреляция экспрессии некоторых изучаемых микроРНК с клинической картиной заболевания, формой БП, противопаркинсонической терапией. Проанализирована экспрессия ряда микроРНК в патоморфологическом материале и показана тканеспецифичность экспрессии микроРНК в тканях, вовлеченных в патогенез БП, и в крови.

Во второй части главы «Результаты» проанализирована дифференциальная экспрессия 760 генов, ассоциированных с развитием нейропатологического процесса, с помощью панели «Nanostring». Были выявлены гены, имеющие дифференциальную экспрессию, а также ген *SPT1B*, являющийся потенциальным биомаркером прогрессирования заболевания.

Полученные результаты иллюстрированы клиническими случаями, которые показывают потенциальную применимость данных биомаркеров в клинической

практике.

Четвертая глава представляет собой обсуждение полученных данных, сравнение и соотнесение их с результатами, опубликованными ранее в литературе.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из поставленных цели и задач исследования, корректно сформулированы и обоснованы полученными результатами. Диссертационная работа является завершенной и полной.

Все главы диссертационной работы четко структурированы, повествование последовательно и логично. Замечания по оформлению диссертации отсутствуют.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 статьи, 2 из которых опубликованы в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Ардашировой Н.С. соответствует содержанию диссертации, в нем отражены актуальность изучаемой темы, цель и задачи исследования, научная новизна, основные результаты, выводы и практические рекомендации. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Замечания

Принципиальных замечаний к работе нет. Однако в процессе прочтения диссертации возникло несколько вопросов:

1. Насколько корректно включать в исследование пациентов, находящихся на I стадии заболевания, имеющих продолжительность заболевания менее 5 лет, в плане риска развития атипичных форма паркинсонизма?

2. В работе было показано, что противопаркинсонические препараты могут влиять на уровень экспрессии микроРНК. Как учитывалось влияние (и если оно) других препаратов, которые пациент получает для лечения соматической патологии?
3. Может ли оказывать влияние на уровень экспрессии генов, участвующих в механизмах окислительного стресса, воспалительного ответа, больных с БП, другая патология, например воспалительные заболевания кишечника, эпидемия коронавирусной инфекции, ревматологическая патология и т.д.?

Данные вопросы свидетельствуют об интересе к диссертационной работе. И ответы на них не влияют на общую высокую оценку проведенной работы.


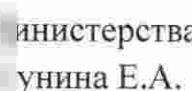
Заключение

Диссертационная работа Ардашировой Натальи Сергеевны на тему «РНК-биомаркеры болезни Паркинсона», является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований определены потенциальные РНК-биомаркеры болезни Паркинсона, что имеет существенное практическое и теоретическое значение для неврологии и генетики.


По своей актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Ардашировой Натальи Сергеевны на тему «РНК-биомаркеры болезни Паркинсона» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно пунктам 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), а ее автор, Ардаширова Наталья Сергеевна, достойна присуждения

искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24 – Неврология, 1.5.7 – Генетика.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук,
профессор кафедры неврологии,
нейрохирургии и медицинской генетики
ФГАОУ ВО "Российский национальный
исследовательский медицинский университет имени  Министерства
здравоохранения Российской Федерации  унина Е.А.

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных  унина Е.А.

Подпись д.м.н., профессора Катунинной Е.А. ЗАВИ 

Ученый секретарь ФГАОУ ВО 
"Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохране 
Российской Федерации, к.м.н.  Демина О.М.

Контактная информация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1

Телефон: +7 (495) 434-22-66

E-mail: rsmu@rsmu.ru

Web-сайт: <https://rsmu.ru>

16 августа 2023 г.