

**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 20 сентября 2023 г. № 17

О присуждении Ардашировой Наталье Сергеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «РНК-биомаркеры болезни Паркинсона» по специальностям 3.1.24 – Неврология и 1.5.7 - Генетика принята к защите 11 июля 2023 года, протокол № 9, 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 Ардаширова Наталья Сергеевна, 2 ноября 1993 года рождения, в 2017 году с отличием окончила Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины по специальности «Лечебное дело», с 01.09.2017 г. по 31.08.2019 г. обучалась в ординатуре по специальности «Неврология» в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии», с 2019 по 2022 год являлась аспирантом в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии», справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2022 году в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии». В настоящее время работает в должности главного специалиста по учебно-методической работе Специализированного структурного подразделения - Образовательный центр Фонда международного медицинского кластера.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» на базе 5-го неврологического отделения с молекулярно-генетической лабораторией Института клинической и профилактической неврологии.

**Научные руководители:**

**Федотова Екатерина Юрьевна**, руководитель 5-го неврологического отделения с молекулярно-генетической лабораторией Института клинической и профилактической неврологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», доктор медицинских наук;

**Иллариошкин Сергей Николаевич**, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», директор Института мозга Федерального



государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», академик РАН, доктор медицинских наук, профессор.

**Официальные оппоненты:**

**Катунина Елена Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор 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, руководитель Отдела нейродегенеративных заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства;

**Шадрина Мария Игоревна**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики наследственных болезней НИЦ «Курчатовский институт».

Официальные оппоненты дали положительные отзывы на диссертационную работу. В ходе рецензирования у официального оппонента Катуниной Е.А. возникли вопросы, касающиеся корректности включения в исследование пациентов с болезнью Паркинсона на ранней стадии, в плане риска развития атипичных форм паркинсонизма, а также учета влияния сопутствующих заболеваний и приема препаратов для их лечения на экспрессию генов; у официального оппонента Шадринной М.И. возникли замечания относительно целесообразности анализа экспрессии микроРНК и кодирующих РНК в общей группе пациентов (без учета приема препаратов), а также о необходимости более осторожной интерпретации биомаркерной роли выявленных дифференциально экспрессирующихся РНК и данных, полученных на аутопсийных образцах, на которые соискатель дала исчерпывающие пояснения. Данные вопросы не повлияли на высокую положительную оценку представленной диссертационной работы.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. в своем положительном отзыве, подписанном Спириным Николаем Николаевичем, профессором, доктором медицинских наук, заведующим кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ и Тихомировой Светланой Владиславовной, кандидатом медицинских наук, доцентом кафедры биологии с генетикой ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, отметила, что не имеет принципиальных замечаний к работе. Таким образом, ведущая организация дала положительное заключение о том, что диссертация Н.С. Ардашировой 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 пункту 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г. № 842 (в редакции Постановления от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 №426, от 18.03.2023 №415) и содержит решение актуальной задачи: выявление РНК-биомаркеров болезни Паркинсона для улучшения клинической диагностики и уточнения патогенеза заболевания, имеющей существенное значение для неврологии и генетики.

Соискатель имеет 10 научных работ по теме диссертации общим объемом 3,58 печатных листов, из них 4 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. Ардаширова Н.С. Тканеспецифичность экспрессии микроРНК при болезни Паркинсона / Ардаширова Н.С., Абрамычева Н.Ю., Ануфриев П.Л., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. // **Нервные болезни**. – 2022. – № 3. – С. 3-9.
2. Ардаширова Н.С. Выявление РНК-маркеров болезни Паркинсона с помощью мультиплексного анализа генной экспрессии / Ардаширова Н.С., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Сухоруков В.С., Воронкова А.С., Муджири Н.М., Иллариошкин С.Н. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. - 2022. - Т. 16. - №4. - С. 38-43.

На автореферат диссертации поступили 3 положительных отзыва, не содержащих критических замечаний:

1. Залялова Зулейха Абдуллазяновна, д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
2. Нодель Марина Романовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);
3. Стрельников Владимир Викторович, д.б.н., профессор, заведующий лабораторией эпигенетики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», профессор кафедры молекулярной и клеточной генетики ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России.



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:

**предложены** рекомендации по вспомогательным методам диагностики болезни Паркинсона с использованием кодирующих и микроРНК;

**разработан** комплексный подход к изучению экспрессии микроРНК и кодирующих РНК у пациентов с болезнью Паркинсона в различных субстратах;

**доказано** наличие изменений экспрессии при болезни Паркинсона по сравнению с контрольной группой 4 микроРНК, а также генов, ассоциированных с развитием нейropатологических процессов (2 – на ранней стадии болезни Паркинсона, 1 – на поздней стадии), и наличие корреляций экспрессии микроРНК и генов, ассоциированных с развитием нейropатологического процесса с клинической картиной;

**введены** в практическое использование разработанные тест-системы для значимых микроРНК.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

**доказано** изменение уровня экспрессии ряда кодирующих и регуляторных РНК при болезни Паркинсона, в том числе с формированием определенных характерных паттернов экспрессии при разных фенотипах заболевания, что свидетельствует о гетерогенности данного заболевания на молекулярном уровне;

**изложены** особенности тканеспецифичности экспрессии микроРНК в лейкоцитах, периферических тканях и различных областях головного мозга при болезни Паркинсона, что позволяет более корректно трактовать данные, полученные на образцах крови, а контексте патогенеза заболевания.

**изучен** сетевой характер изменений экспрессии кодирующих и некодирующих РНК и болезни Паркинсона;

**раскрыты** вопросы влияния противопаркинсонической терапии на характер экспрессии микроРНК;

**проведена модернизация** подхода к диагностике болезни Паркинсона в сложных случаях.

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

**разработаны и внедрены** информативные РНК-биомаркеры, которые могут быть полезны в качестве дополнительных диагностических показателей при болезни Паркинсона в сложных случаях, особенно на начальных стадиях заболевания, с учетом выявленных отличий экспрессии генов у данной категории пациентов;

**определены** связи экспрессии микроРНК с наличием немоторных аффективных нарушений, ассоциация с фенотипической формой заболевания;



**представлены** потенциальные молекулярно-генетические маркеры прогрессирования болезни Паркинсона, выявлены корреляции уровня некоторых микроРНК и гена *SPT1B* с длительностью болезни Паркинсона,

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

**результаты получены** на достаточной выборке пациентов и здоровых добровольцев (70 пациентов с болезнью Паркинсона, 40 здоровых добровольцев), которым проведено клиническое обследование с использованием клинических шкал, а также молекулярно-генетический анализ экспрессии 12 микроРНК и 760 генов, ассоциированных с развитием нейропатологического процесса; все данные получены на сертифицированном оборудовании;

**теория построена** на основании ранее опубликованных по теме диссертации в международных и российских изданиях данных об экспрессии кодирующих и некодирующих РНК и полученных собственных данных;

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

**использованы** авторские данные диссертанта и данные, полученные ранее по рассматриваемой тематике, а также их сравнение;

**установлено**, что полученные результаты дифференциальной экспрессии микроРНК и генов, ассоциированных с нейропатологическими процессами, во многом сопоставимы с результатами в независимых источниках.

**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, проведение молекулярно-генетических исследований. Автором самостоятельно проведен анализ и статистическая обработка полученных результатов, подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

Диссертационный совет 24.1.186.01 принял решение, что диссертация Ардашировой Натальи Сергеевны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, выявление РНК-биомаркеров болезни Паркинсона для улучшения клинической диагностики и уточнения патогенеза заболевания, имеющей существенное значение для неврологии и генетики, 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 18.03.2023 № 415), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, не содержит недостоверных сведений об опубликованных

