

ОТЗЫВ

официального оппонента, главного научного сотрудника лаборатории общей патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», доктора медицинских наук Кучеряну Валерияна Григорьевича на диссертационную работу Жанина Ильи Сергеевича «Профиль экспрессии микроРНК и генов-мишеней при нарушениях мозгового кровообращения в эксперименте и клинике», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.07 – Генетика и 14.03.03 – Патологическая физиология

Актуальность темы диссертационного исследования.

Актуальность диссертационной работы И.С. Жанина определяется значимостью проблемы диагностики и прогнозирования лечения ишемического инсульта. Ишемический инсульт – это одно из наиболее распространенных заболеваний, которое часто приводит к инвалидизации. Хотя патогенез инсульта достаточно хорошо изучен, многие патофизиологические механизмы, генетические и эпигенетические аспекты этого заболевания остаются неизвестными.

Известно, что ишемический инсульт запускает каскад патологических процессов, который почти мгновенно приводит к необратимой клеточной гибели в пораженном участке мозга – ядро инфаркта. Вокруг него развивается область отсроченной клеточной гибели нейронов – «зона пенумбра». Эта зона вносит значительный вклад в общий объем поражения головного мозга при ишемическом инсульте. Поэтому изучение биологических процессов, происходящих в зоне пенумбра может помочь как в разработке панели для диагностики или прогнозирования исхода заболевания, так и для его лечения.

Одним из направлений подобных исследований является изучение экспрессии микроРНК. микроРНК (мкРНК) – это малые некодирующие РНК, участвующие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. Было показано, что мкРНК играют существенную роль в различных нейробиологических процессах – росте нейритов, нейрогенезе и синаптогенезе; известны мкРНК, изменение экспрессии которых специфично для ишемического инсульта. Они влияют на патогенетические факторы заболевания и в перспективе могут использоваться в прогнозировании исхода или даже терапии заболевания.

Целью диссертационной работы И.С. Жанина являлось проведение сравнительного анализа профилей экспрессии мкРНК и соответствующих генов-мишеней в ткани мозга и крови крыс с фокальной ишемией мозга и больных с инсультом (острый период) при нарушении мозгового кровообращения для оценки возможности их использования в качестве биомаркеров ишемического повреждения.

Диссертация И.С. Жанина написана по общепринятому плану, логична построена. Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав, посвященных результатам и обсуждению собственных исследований, короткого, но емкого заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы, содержащего 163 источника (7 публикаций отечественных и 156 публикаций иностранных авторов). Диссертационная работа аккуратно оформлена и хорошо иллюстрирована, содержит 9 таблиц и 14 рисунков.

Первая глава посвящена обзору литературы о классификации и биогенезе мкРНК, а также анализу существующих в мировой науке представлений об этиологии и патогенезе ишемического инсульта и роли мкРНК в них. Обзор достаточно подробен, информативен, содержит резюме оригинального текста наиболее авторитетных публикаций по данной

тематике. Из него видно, что вопрос экспрессии мкРНК при нарушениях мозгового кровообращения не достаточно изучен.

Вторая глава содержит описание групп экспериментальных животных, клинических пациентов и характеристику методов молекулярно-генетического исследования, обработки данных и статистического анализа результатов. В исследование включен биоматериал (кровь и биоптат мозга) 22 животных, разделенных на контрольную и экспериментальную группы, а также 20 образцов плазмы добровольцев и пациентов с ишемическим инсультом на первые и на восьмые сутки после заболевания. Этого вполне достаточно для качественного статистического анализа материала. Также в этой главе подробно описана методика выделения мкРНК и тотальной РНК из различных биологических материалов (ткани мозга, крови и плазмы крови), метод обратной транскрипции и последующей ПЦР в реальном времени.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований, автор показывает, дифференциальную экспрессию мкРНК и их генов-мишеней в ишемизированном и контрлатеральном полушарии животных, а также в крови экспериментальных животных через 24 и 48 часов после ишемии. В этой главе также описываются изменения экспрессии мкРНК в плазме крови больных инсультом по сравнению со здоровыми добровольцами. Глава содержит большое количество числового материала, иллюстрирована графиками и таблицами. Статистическая обработка результатов проведена на высоком уровне, подтверждая достоверность сделанных выводов.

Четвертая глава посвящена анализу и обсуждению полученных данных. Выводы сформулированы достаточно четко и отражают общую концепцию работы. Они соответствуют сути проведенных исследований и не расходятся с содержанием глав. Практические рекомендации даны в допустимом объеме.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Положения, сформулированные в диссертации Жанина Илья Сергеевича, обоснованы дизайном исследования. Исследование состоит из двух частей – экспериментальной на модели фотохимически индуцированного тромбоза и клинической с больными ишемическим инсультом. В экспериментальной части исследования была определена взаимосвязь между экспрессией мкРНК в мозге и крови животных после ишемического инсульта, а также показана корреляция между значением экспрессии мкРНК и их предполагаемыми генами-мишенями. В свою очередь, в клинической части исследования были найдены изменения экспрессии мкРНК у больных с инсультом и проведено сравнение с таковыми у экспериментальных животных. Цель и задачи работы сформулированы четко и адекватно. Диссертационная работа выполнена с использованием современных молекулярно-генетических и статистических методов анализа данных. Выводы и положения, выносимые на защиту, написаны лаконично, обоснованы и полностью подтверждаются полученными экспериментальными данными.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационное исследование направлено на определение дифференциальной экспрессии мкРНК и генов-мишеней при нарушениях мозгового кровообращения. На основании результатов диссертационной работы доказана и научно обоснована различия в экспрессии мкРНК в ишемизированном и «интактном» контрлатеральном полушарии мозга крыс. Также была впервые показана перспектива использования let-7i-3p и miR-23a-3p в качестве потенциальных биомаркеров ишемического инсульта на первые сутки после поражения. Полученные данные обработаны современными методами статистики. Результаты исследования используются

в лабораторной практике лаборатории нейробиологии и основ развития мозга ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, а также в учебном процессе на кафедре медицинской генетики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Основные результаты диссертации изложены в научной печати. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах (из перечня ВАК) и 7 тезисов в сборниках материалов научных конференций.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, полностью отображает её основные положения. Диссертация написана хорошим литературным языком, хотя встречаются досадные грамматические ошибки и опечатки. Принципиальных замечаний по диссертации нет. Диссертационное исследование соответствует критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней № 2842 от 24.09.2013.

Заключение

Диссертационная работа И.С. Жанина «Профиль экспрессии микроРНК и генов-мишеней при нарушениях мозгового кровообращения в эксперименте и клинике» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.07 – Генетика, 14.03.03 – Патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Алия Юрьевича Асанова и доктора медицинских наук, профессора Всеволода Григорьевича Пинелиса. В диссертационной работе на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача – углубление понимания патогенеза ишемического инсульта и поиск возможных его маркеров. Диссертация Ильи Сергеевича Жанина полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской

Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.07 – Генетика и 14.03.03 – Патологическая физиология.

Официальный оппонент:
Главный научный сотрудник
лаборатории общей патологии нервной системы
Федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Научно-исследовательский
институт общей патологии и патофизиологии»,
доктор медицинских наук



В.Г. Кучеряну

Подпись д.м.н. В.Г. Кучеряну

ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь
ФГБНУ «НИИ общей патологии
и патофизиологии»,
к.м.н.



Л.Н. Скуратовская

“ 5 “ февраля 2020 г.

E-mail: vkucheryanu@mail.ru

Тел.: +7 903 157 0646

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Почтовый адрес: 125315, Москва, ул. Балтийская, д.8

Телефоны: +7 (499) 151-1756

+7 (495) 601-2415

E-mail: niioopp@mail.ru