

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по

научной работе ФГБНУ НЦН,

д-р мед. наук, профессор, академик РАН

С.Н. Иллариошкин

«*ИВ*» августа 2024 г.



Отзыв ведущей организации

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на диссертацию Хабибрахманова Айдара Назимовича «Клинико-молекулярная характеристика дисфункции нервно-мышечных синапсов и активности ацетилхолинэстеразы при боковом амиотрофическом склерозе у человека и в модели на животных» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24 – Неврология, 1.5.5 – Физиология человека и животных.

Актуальность темы диссертационной работы

Боковой амиотрофический склероз (БАС) является неизлечимым нейродегенеративным заболеванием. Клиническая гетерогенность заболевания и его поздняя диагностика препятствуют эффективному изучению и развитию терапевтических подходов. В практической медицине диагноз БАС выставляется на основании характерных клинических проявлений, а также дополняется лабораторными, нейровизуализационными и электрофизиологическими методами исследования. На сегодняшний день предпринимаются попытки внедрения исследования биомаркеров для ранней и даже доклинической диагностики БАС.

Для БАС также характерно и патогенетическое разнообразие. По данным литературы немаловажная роль в патогенезе БАС на сегодняшний день отдается

нервно-мышечному синапсу (НМС), что получило свое отражение в «восходящей гипотезе» развития БАС. Согласно данной гипотезе, нарушение функционирования НМС и взаимодействия мотонейрона с мышечным волокном является ранним и самостоятельным механизмом патогенеза БАС.

При анализе литературы становится очевидным актуальность исследований биомаркеров. На сегодняшний день ряд исследований посвящены изучению биомаркеров, отражающих гибель мотонейронов и процессы нейродегенерации, однако отсутствуют исследования биомаркеров, отражающих поражение НМС. Наряду с этим имеются работы, направленные на оценку поражения НМС при БАС у человека и в животных моделях, однако имеются пробелы в изучении экспрессии синаптических белков, принимающих непосредственное участие в нервно-мышечной синаптической передаче. Одним из таких белков является ацетилхолинэстераза (АХЭ), активность которой, согласно литературе, может рассматриваться в качестве потенциального биомаркера БАС.

Таким образом, актуальным является комплексное изучение клинико-молекулярных характеристик экспрессии синаптических белков НМС и активности АХЭ плазмы крови и слюны при БАС.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационного исследования состоит в том, что у пациентов с БАС впервые было проведено измерение активности АХЭ плазмы крови совместно с измерением активности АХЭ в слюне. В ходе работы установлено, что для пациентов с бульбарной формой БАС характерно повышение активности АХЭ в слюне. Таким образом была установлена диагностическая ценность измерения активности АХЭ слюны при БАС, а также была показана биохимическая гетерогенность двух клинически разных форм заболевания.

В экспериментальной части проведено исследование экспрессии ряда синаптических белков (синаптофизин, синапсин-1, SNAP-25, н-холинорецепторы, АХЭ), участвующих в нервно-мышечной синаптической передаче, в двух разных (SOD1 и FUS) трансгенных моделях БАС на досимптомной и симптомной стадии нейродегенеративного процесса. В ходе работы был показан гетерогенный характер изменений экспрессии пресинаптических белков SNAP-25 и синапсина-1 на досимптомной стадии в двух моделях БАС. Установлен также единый для обеих трансгенных моделей паттерн изменения экспрессии АХЭ НМС по мере развития патологии.

Таким образом автору удалось решить поставленные задачи в соответствии с целью работы – дать клиничко-молекулярную характеристику экспрессии синаптических белков и активности АХЭ при БАС у человека и в модели на животных.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

Практическая и теоретическая значимость работы не вызывает сомнений. В диссертационной работе предлагается использовать исследование активности АХЭ слюны в диагностике БАС у пациентов с изолированными бульбарными нарушениями в начале заболевания. Также акцентируется внимание на необходимость учитывать различия в экспрессии пресинаптических белков в двух разных моделях БАС при разработке патогенетических терапевтических подходов, направленных на стабилизацию НМС. Пресинаптические белки SNAP-25 и синапсин-1 автор предлагает рассматривать в качестве потенциальных терапевтических мишеней.

Теоретическая значимость результатов заключается в том, что полученные данные по экспрессии синаптических белков могут объяснить результаты электрофизиологических исследований синаптической передачи при БАС, наблюдаемые у некоторых пациентов и в трансгенных моделях заболевания.

Выявленные различия в активности АХЭ слюны между двумя клинически разными подгруппами БАС, а также разнонаправленный характер изменения экспрессии синаптических белков в двух трансгенных моделях расширяют представления о гетерогенности БАС.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Дизайн исследования грамотно составлен и проработан, что определяет обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций. Учитывая, что БАС является редким заболеванием, выборка из 17 пациентов с подтвержденным диагнозом является достаточной и репрезентативной. В качестве модели БАС автор использовал широко используемые и хорошо изученные трансгенные модели заболевания (SOD1(G93A) и FUS¹⁻³⁵⁹) в необходимом объеме и с соответствующим контролем.

Клинико-неврологическое обследование проводилось в соответствии с рекомендациями EFNS по диагностике БАС, с использованием общепринятых диагностических критериев, функциональных шкал и систем оценки стадий заболевания. Для измерения активности АХЭ автором использовался спектрофотометрический метод Элмана. Экспрессия синаптических белков оценивалась при помощи иммунофлуоресцентного метода с использованием лазерной конфокальной микроскопии. Методы статистической обработки подобраны под дизайн исследования.

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертационных исследований, что свидетельствует о широком всестороннем освещении результатов диссертации в печати. Данные статьи также входят в международные базы цитирований Scopus и/или Web of Science.

Содержание диссертационной работы и ее оформление

Диссертационная работа изложена на 164 листах машинописного текста. Диссертация содержит 12 таблиц и 15 рисунков. Список литературы состоит из 23 отечественных и 320 зарубежных источников.

Диссертация состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы, методология и методы исследования, результаты исследования, обсуждения, заключение, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы, список иллюстративного материала, приложения.

В главе Введение обосновывается актуальность проблемы, представлены данные о степени разработанности темы исследования, сформулированы цель, задачи исследования, положения, выносимые на защиту.

Глава 1 состоит из 6 подразделов, которые составляют единый информационный блок и дают полное представление о теме диссертационного исследования.

В главе 2 отражены использованные клинико-неврологические, иммунофлуоресцентные, спектрофотометрические методы исследования и материалы диссертационной работы.

В главе 3 автор последовательно и логично излагает полученные результаты. Представлены обработанные данные клинического исследования пациентов с БАС, данные активности АХЭ плазмы крови и слюны при БАС у человека и в модели на животных, данные иммунофлуоресцентного исследования экспрессии синаптических белков НМС в моделях БАС.

В главе 4 автор критически оценивает полученные в ходе исследований результаты, проводит их анализ с учетом литературных данных.

Выводы диссертационного исследования соответствуют поставленным цели и задачам, а также основным положениям, выносимым на защиту.


Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Автореферат диссертации Хабибрахманова А.Н. в полной мере отражает основные результаты, выводы и положения, выносимые на защиту. Принципиальные замечания по сути представленной диссертации отсутствуют.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Хабибрахманова Айдара Назимовича на тему «Клинико-молекулярная характеристика дисфункции нервно-мышечных синапсов и активности ацетилхолинэстеразы при боковом амиотрофическом склерозе у человека и в модели на животных», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24. – Неврология и 1.5.5. – Физиология человека и животных, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи – изучение экспрессии синаптических белков, участвующих в механизмах секреции, рецепции, гидролиза ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе, а также оценка диагностической значимости изменения активности ацетилхолинэстеразы при БАС (в клинике и эксперименте), что имеет значение неврологии и физиологии.

По актуальности, степени обоснованности научно-практической значимости и научных положений, выводов и рекомендаций, научной новизне и достоверности полученных результатов диссертация соответствует критериям, которые устанавливает «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденное Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 в действующей редакции Постановления Правительства РФ от 25 января 2024 г. N 62, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24. – Неврология и 1.5.5. – Физиология человека и животных.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании 6-го неврологического отделения и лаборатории функциональной синаптологии Института мозга ФГБНУ НЦН (протокол № 02 от 26.08.2024).

Заведующий 6-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН,
доктор медицинских наук, профессор  Захарова Мария Николаевна
(3.1.24 – Неврология)

Заведующий лабораторией функциональной синаптологии
Института мозга ФГБНУ НЦН,
доктор биологических наук,
профессор, чл.-корр. РАН  Скребницкий Владимир Георгиевич
(1.5.5 – Физиология человека и животных)

«17» августа 2024 г.

Подписи заведующего 6-м неврологическим отделением ФГБНУ НЦН, доктора медицинских наук, профессора Захаровой Марии Николаевны и заведующего лабораторией функциональной синаптологии Института мозга ФГБНУ НЦН, доктора биологических наук, профессора, чл.-корр. РАН Скребницкого Владимира Георгиевича заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета ФГБНУ НЦН,
кандидат медицинских наук  Сергеев Дмитрий Владимирович

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии».

Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Телефон: +7 (495) 374-77-76;
Электронная почта: center@neurology.ru. Адрес в сети интернет: www.neurology.ru
Ведомственная принадлежность: Министерство науки и высшего образования Российской Федерации)