

Отзыв официального оппонента
на диссертационную работу Федотовой Екатерины Юрьевны
«Первичный паркинсонизм: молекулярно-генетический анализ,
биомаркеры, продромальная стадия», представленную на соискание
ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.11 – Нервные болезни

Актуальность темы выполненной работы

В последние годы значительно расширилось понимание молекулярно-генетических основ болезни Паркинсона. Существу пополнился арсенал методов ДНК-диагностики. Секвенирование нового поколения (NGS-анализ) позволяет определять молекулярно-генетический диагноз в наиболее сложных случаях, что было использовано в данной работе.

Широко обсуждаются перспективы выявления маркеров патологического процесса при болезни Паркинсона, характера его течения и прогноза, а также риска развития заболевания. Транскраниальная сонография зарекомендовала себя доступным и общепризнанным в диагностике паркинсонизма. Требуют уточнения характеристики основного ультразвукового, нейровизуализационного маркера – гиперэхогенности черной субстанции. Насколько данный маркер стабилен в течение заболевания, и насколько его можно использовать в качестве фактора риска в популяционных исследованиях. Также к числу маркеров болезни Паркинсона относят объективные оценки зрительных нарушений при болезни Паркинсона, определяемые с помощью цветовых вызванных потенциалов и оптической когерентной томографии. Общепризнанными биомаркерами также считаются гипосмия, депрессия, констипация, расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз. Практически все биомаркеры болезни Паркинсона рассматриваются на предмет их использования в диагностике ранних и премоторных стадий заболеваний.

Значительный интерес в последние годы вызывает разработка подходов к ранней диагностике «скрытой», продромальной, фазы заболевания, которая является наиболее перспективной с точки зрения возможностей реализации нейропротективных стратегий и превентивной терапии у пациентов с болезни Паркинсона. Создание и совершенствование алгоритмов диагностики болезни Паркинсона на продромальной стадии признается сегодня одним из наиболее актуальных вызовов, стоящих перед неврологией.

Достоверность и новизна результатов работы

Достоверность полученных автором результатов определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой целей и задач, использованием в работе современных клинических, лабораторных, электрофизиологических и нейровизуализационных методов исследования.

В российской популяции впервые оценен спектр мутаций в большом числе генов моногенных форм болезни Паркинсона, при этом установлено, что общая частота генетических случаев заболевания составляет до 19,4%. Установлены наиболее часто встречающиеся мутации при болезни Паркинсона в российской популяции, первоочередное исследование которых должно служить основой для проведения ДНК-диагностики. Определены ассоциативные связи болезни Паркинсона с микросателлитными повторами в генах *SNCA*, *ATXN2*, *FMRI*, для некоторых из ассоциированных полиморфизмов выделены характерные клинические паттерны. Изучен широкий спектр генов при синдромах атипичного паркинсонизма. Секвенирование нового поколения может использоваться для определения молекулярного диагноза наиболее сложных случаев паркинсонизма, особенно ранних и семейных форм, а также при комплексных и «смежных» фенотипах заболевания.

Подробно исследован характер нарушения цветовосприятия при болезни Паркинсона с помощью цветовых зрительных вызванных потенциалов при различных контрастных паттернах. Обоснована возможность использования

цветовых зрительных вызванных потенциалов с целью диагностики зрительной дисфункции при болезни Паркинсона, особенно до лечения противопаркинсоническими препаратами. Изучена связь нарушения цветовосприятия с рядом клинических характеристик. Уточнены структурные изменения сетчатки при болезни Паркинсона и их диагностическая значимость при данном заболевании. Подтверждена стабильность площади гиперэхогенности черной субстанции на этапе моторных нарушений болезни Паркинсона. При ранжировании методов высокая диагностическая информативности подтверждена для транскраниальной сонографии и ольфактометрии.

Изучены встречаемость и взаимосвязь продромальных маркеров у здоровых лиц в отобранной группе с факторами риска болезни Паркинсона – гиперэхогенностью черной субстанции и/или паркинсоническими мутациями. В группе риска у лиц с предположительно продромальной стадией болезни Паркинсона установлена большая частота встречаемости гипосмии, выявлена связь депрессии с легкой паркинсонической симптоматикой и с расстройством поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз, показана связь патологического истончения сетчатки с удлиненной латентностью P100 на зелено-черный цветовой паттерн. Показано накопление продромальных маркеров с возрастом, в том числе при динамическом наблюдении группы риска. Таким образом, показана принципиальная возможность выявления лиц с высоким риском БП, имеющих большее количество продромальных маркеров, среди клинически здоровых индивидуумов с гиперэхогенностью черной субстанции и носительством паркинсонических мутаций.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы основаны на фактическом материале, корректной статической обработке. Все перечисленное свидетельствует в пользу достоверности представленных результатов и выводов диссертации.

Ценность для науки и практики диссертационной работы

Важное научное значение имеют полученные автором данные о молекулярно-генетических формах первичного паркинсонизма, их фенотипических характеристиках, в том числе о редких формах, выявленных благодаря новейшим методам ДНК-диагностики. Показана значимость ряда инструментальных биомаркеров. На основании результатов комплексного клинического, генетического, нейрофизиологического, нейровизуализационного обследования показана принципиальная возможность выявления лиц с высокой вероятностью продромальной стадии болезни Паркинсона.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация изложена на 317 листах машинописного текста, построена по традиционному плану. Полученные автором результаты грамотно, последовательно изложены. Работа содержит 37 таблиц, иллюстрирована 62 рисунками. Список литературы включает 26 отечественных и 366 зарубежных источников.

В литературном обзоре содержатся основные современные представления о патогенезе болезни Паркинсона, прежде всего о его генетической составляющей. Рассмотрены формы атипичного паркинсонизма, с которым приходится дифференцировать болезнь Паркинсона. Рассматривается спектр биомаркеров, выявляемых с помощью инструментальных методов, в том числе транскраниальной сонографии, цветовых вызванных потенциалов, оптической когерентной томографии. Обсуждаются современные возможности диагностики продромальной стадии.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Подробно описаны группы пациентов, а также методики проведения молекулярно-генетических исследований, нейрофизиологических и

нейровизуализационных методов, используемых в работе. Приведены методы статистической обработки полученных результатов.

В третьей главе проведен анализ полученных результатов по исследованию генетики паркинсонизма – оценены встречаемость и фенотипы основных моногенных форм, проведен ассоциативный анализ ряда генов других нейродегенеративных заболеваний с болезнью Паркинсона, приведены результаты изучения генетической составляющей среди форм атипичного паркинсонизма.

В четвертой главе освещаются возможности применения инструментальных методов в диагностике болезни Паркинсона. Проведен поиск биомаркеров среди параметров, получаемых при цветовых зрительных вызванных потенциалов и при оптической когерентной томографии. Проанализированы результаты проспективного исследования ультразвукового маркера болезни Паркинсона – гиперэхогенности черной субстанции.

В пятой главе определена встречаемость продромальных маркеров в группе риска болезни Паркинсона – среди носителей паркинсонических мутаций и среди носителей гиперэхогенности черной субстанции. Рассчитаны вероятности продромальной стадии по критериям 2015 года Международного общества по болезни Паркинсона и расстройствам движения (MDS). Показано, что количество продромальных маркеров в группе риска увеличивается с течением времени и с возрастом.

Таким образом, автором проведен большой объем клинических и инструментальных исследований. Методическая часть работы соответствует специализации. Выводы и практические рекомендации отражают ответы на вопросы, поставленные в задачах исследования.

Сведения о полноте опубликованных результатов

По теме диссертации опубликовано 77 научных работ, в том числе 16 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и

высшего образования Российской Федерации, получено 3 патента. Основные результаты исследования доложены на конференциях мирового и всероссийского уровня.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Е.Ю.Федотовой соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций.

Замечания

Принципиальных замечаний к содержанию работы и ее оформлению нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Федотовой Екатерины Юрьевны на тему «Первичный паркинсонизм: молекулярно-генетический анализ, биомаркеры, продромальная стадия» является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы – совершенствование диагностики первичного паркинсонизм. Результаты диссертационного исследования имеют важное практическое и теоретическое значение для неврологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов работа полностью соответствует требованиям 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 г.), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой

степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени
доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук
(14.01.11- Нервные болезни)

профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и
медицинской генетики лечебного факультета

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России

Катунина Елена Анатольевна

Даю согласие на сбор, обработку и хранение
персональных данных

Катунина Елена Анатольевна

Подпись Катуниной Елены Анатольевны заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России,

доктор медицинских наук, доцент

Милушкина О.Ю.

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

Телефон: +7 (495) 434-84-64

E-mail: uchsovet@rsmu.ru

23.11.18г.

