

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующей научно-консультативным отделом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр», доктора медицинских наук, профессора Дадали Елены Леонидовны, на диссертационную работу Мороз Анны Андреевны «Наследственные заболевания нервной системы у взрослых, ассоциированные с патологией белого вещества головного мозга», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни

Актуальность темы диссертационной работы

В последние годы в связи с использованием в практической работе врачей неврологов секвенирования экзома нового поколения удалось существенно повысить эффективность диагностики различных групп моногенных заболеваний нервной системы. Появилась возможность диагностировать и определять фенотипические особенности редких нозологические формы, ранее не известных широкому кругу практикующих врачей. Однако использование этого молекулярно-генетического метода требует существенных экономических и временных затрат, что затрудняет проведение ранней диагностики и терапевтической коррекции, а также медико-генетического консультирования, направленного на профилактику возникновения повторных случаев заболевания в отягощенных семьях. Это обуславливает необходимость поиска генетических вариантов наследственных моногенных заболеваний нервной системы, для которых существуют простые и дешевые методы молекулярно-генетической диагностики, позволяющие поставить диагноз на ранней стадии заболевания. Выявление таких заболеваний и предположение их существования на стадии неврологического осмотра невозможно без выявления особенностей их фенотипических проявлений и

описания размаха клинического полиморфизма. Известно, что особые трудности возникают при дифференциальной диагностике моногенных вариантов лейкодистрофий с мультифакторными заболеваниями сосудистой и аутоиммунной природы у взрослых пациентов. Сходство клинических и радиологических признаков, высокая частота цереброваскулярных заболеваний, настороженность специалистов в отношении рассеянного склероза у больных взрослого возраста, а также низкая осведомленность практикующих врачей о клинико-генетических характеристиках редких наследственных форм лейкодистрофий существенно затрудняют своевременную постановку диагноза и обуславливают назначение некорректного лечения. Кроме того, спектр наследственных лейкоэнцефалопатий взрослых не оценен у российских пациентов, не до конца определены особенности и фенотипа и генотипа, нет регистра семей, отягощенных заболеваниями. Все вышесказанное указывает на то, что исследования, проведенные Мороз А.А., направленные на анализ особенностей клинических проявлений, характерных аномалий головного мозга, выявляемы при нейровизуализации больных с редкими вариантами моногенных заболеваний, сопровождающихся поражением белого вещества полушарий головного мозга и спектра мутаций в генах, ответственных за их возникновение, являются крайне актуальными.

Объем и структура диссертации, оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, содержит 16 таблиц и иллюстрирована 24 рисунками. Диссертация изложена по традиционному плану и включает: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты исследования и их обсуждение заключение, выводы и практические рекомендации. Библиографический указатель содержит 195 источников литературы и 11 собственных научных работ автора, подготовленных по теме диссертации.

В главе, посвященной обзору литературы, приведен систематический анализ результатов исследований, посвященных тематике диссертации, содержатся основные сведения об описанных в литературе клинико-генетических характеристиках, изучаемых в исследовании нозологий. Объем, проведенных автором исследований изучаемой проблемы, систематизация имеющихся в литературе данных и глубина их анализа свидетельствуют о эрудированности автора в изучаемой проблеме. Анализ имеющихся литературных данных позволил определить приоритетные направления исследования, которые требовали дальнейшего анализа.

Во второй главе диссертации представлена общая характеристика пациентов и методов исследования. Размер имеющейся выборки больных с церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией с преимущественным поражением ствола мозга и повышенным уровнем лактата, а также спектр используемых методов обследования больных и набор методов статистической обработки данных, были необходимы и достаточны для решения поставленных в работе цели и задач.

Третья и четвертая главы посвящены анализу полученных данных, их обсуждению и сопоставлению с результатами предшествовавших исследований. В ходе работы показано, что наиболее частыми формами наследственных лейкоэнцефалопатий взрослых являются церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией с преимущественным поражением ствола мозга и повышенным уровнем лактата в мозге. На основании анализа частот встречаемости отдельных неврологических симптомов, параметров нейропсихологического тестирования и особенностей поражения белого вещества полушарий головного мозга при проведении магнитно-резонансной томографии автором суммированы основные клинические проявления у больных с изученными нозологическими формами моногенных

лейкодистрофий, позволяющих заподозрить заболевание при клиническом осмотре и направить больных для проведения молекулярно-генетической диагностики. Анализируя направительные диагнозы больных, автор делает обоснованное заключение о высокой частоте ошибочных диагнозов, доля которых колебалась от 70% до 90%. В результате тщательного неврологического обследования Мороз А.А. показано существование особенностей клинических проявлений и течения лейкоэнцефалопатий, обусловленных мутациями в генах *NOTCH3* и *DARS2* у российских больных. Показано, что одним из самых ранних симптомов заболеваний являются когнитивные нарушения. Выявление этих нарушений с помощью использования результатов исследования когнитивных вызванных потенциалов позволит осуществить раннюю диагностику заболевания и провести своевременную терапевтическую коррекцию. Итогом проведения молекулярно-генетического анализа явилось обнаружение характерного спектра мутаций в тестируемых генах, позволяющий провести гено-фенотипические корреляции и оптимизировать алгоритм молекулярно-генетической диагностики церебральной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга и повышенным уровнем лактата.

Под наблюдением автора находились, также, больные с редкими наследственными заболеваниями - диффузной лейкоэнцефалопатией со сфероидами и синдромом тремора/атаксии, обусловленными мутациями в генах *CSF1R* и *FMRI*, соответственно. Описание клинико-генетических характеристик больных с этими редкими нозологическими формами позволяет расширить представление об их фенотипическом разнообразии, что будет способствовать их диагностики практикующими неврологами.

Выводы, представленные в диссертации достоверны и полностью отражают полученные в работе результаты.

Работа написана хорошим научным языком, охватывает все аспекты изучаемой проблемы, свидетельствует о глубоком профессиональном знании автором анализируемой проблемы и полном овладении методологией научного исследования.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверных результатов исследования достигнута благодаря корректному планированию и моделированию автором научного исследования, обусловлена достаточным размером анализируемой выборки пациентов и полнотой и спектром используемых современных методов обследования. В результате проведенного исследования и адекватного статистического анализа полученных результатов автором впервые определены частоты встречаемости церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией с преимущественным поражением ствола мозга и повышенным уровнем лактата в выборке больных с поражением белого вещества головного мозга из российской популяции и уточнены особенности их клинических проявлений и характера течения заболевания.

Научная и практическая значимость диссертационной работы

Впервые на основании анализа результатов ДНК диагностики проведенной в репрезентативной выборке больных с двумя моногенными вариантами лейкоэнцефалопатий, оценен спектр и частота мутаций генов *NOTCH3* и *DARS2*, и выявлены особенности характерные для больных из российской популяции позволившие предложить тест-систему, позволяющую оптимизировать молекулярно-генетическую диагностику наследственных лейкоэнцефалопатий взрослых. На основании установления гено-фенотипических корреляций показана перспективность использования комплексного подхода в подтверждающей и дифференциальной диагностике моногенных и мультифакторных заболеваний, характеризующихся поражением

белого вещества головного мозга. Автором впервые созданы базы семей, отягощенных поздними формами наследственных лейкоэнцефалопатий и проведено обследование родственников больных, что позволило выявлять носители мутаций на доклинических стадиях заболевания.

Автором разработан алгоритм подтверждающей и дифференциальной диагностики наследственных лейкоэнцефалопатий с учетом особенностей клинических проявлений, результатов нейровизуализации и особенностей спектра мутаций в генах *NOTCH3* и *DARS2*, который будет чрезвычайно полезен в практической работе врачей неврологов.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

Результаты диссертации отражены в 11 печатных работах, в том числе, в 5 статьях в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для размещения научных публикаций. Получен 1 патент на изобретение.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

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

Замечания.

В качестве замечания можно указать автору на необходимость более детального анализа возможности возникновения клинической симптоматики у больного с наличием промежуточного количества CGG повторов в гене *FMR1*, соответствовавшего премутации, а также указания на наличие точковых мутаций в этом гене, приводящих к возникновению синдрома тремора/атаксии.

Представленное замечание не является принципиальным и не снижает ценность проведенного диссертационного исследования.

**Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям
«Положения о присуждении ученых степеней»**

Диссертационная работа Мороз Анны Андреевны на тему «Наследственные заболевания нервной системы у взрослых, ассоциированные с патологией белого вещества головного мозга» является законченной научно-квалификационной работой, направленной на решение важной научной задачи – совершенствования способов диагностики и профилактики моногенных вариантов лейкоэнцефалопатий взрослых.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Мороз Анны Андреевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 г., № 335), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор – Мороз Анна Андреевна – заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Официальный оппонент:

Заведующая научно-консультативным отделом
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Медико-генетический
научный центр», доктор медицинских наук,
профессор

Дадали Е.Л.

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных

 Дадали Е.Л.

Подпись д.м.н., профессора Дадали Е.Л. заверяю.
Ученый секретарь ФГБНУ МГНЦ,
кандидат медицинских наук
Е.С.



 Воронина

115522; Москва, ул. Москворечье, д.1,

Тел.:

E-mail: genclinic@yandex.ru

« 28 » 09 2018г.