

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
**«ЯРОСЛАВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
ФГБОУ ВО ЯГМУ
Минздрава России

150000, г. Ярославль, ул.
Революционная, 5

Тел. (4852) 30-56-41 Тел./факс 72-91-42

<http://www.yma.ac.ru> E-mail: rector@yma.ac.ru

11.09.2018 № *02/18-98*

«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор ФГБОУ ВО ЯГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук,



ВЛЮВ
018 г.

На №

ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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 ИССЛЕДОВАНИЯ

Патология белого вещества головного мозга встречается при большом числе заболеваний различного генеза. Определенный вклад в патологию белого вещества вносят и наследственные формы лейкоэнцефалопатий (НЛЭ), которые, по классическим представлениям, относят к детским заболеваниям. Представлений о взрослых формах НЛЭ крайне мало, нет

точных сведений о спектре конкретных молекулярно-генетических форм и их распространенности, а описания фенотипов разнятся среди представителей различных популяций. Все это обуславливает низкую осведомленность неврологов и медицинских генетиков о данной группе наследственных заболеваний у взрослых.

Более того, у взрослых НЛЭ развиваются на фоне сопутствующих заболеваний, включая сердечно - сосудистые болезни, которые также приводят к поражению белого вещества. Этот факт обуславливает значительные трудности, возникающие при дифференциальной диагностике, а также высокую частоту ошибочных диагнозов.

Информации о НЛЭ у взрослых в российской популяции практически нет, в отечественной литературе описаны лишь единичные случаи отдельных нозологических форм, не оценены спектр и распространенность НЛЭ, характерные генотипы, особенности фенотипических проявлений. Таким образом, актуальность темы диссертационного исследования соискателя не вызывает сомнений.

ОБЪЕМ И СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Диссертационная работа А.А.Мороз построена по классическому типу, изложена на 143 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных больных и методов исследования, глав, отражающих собственные результаты, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, насчитывающего 206 источников (в том числе 8 отечественных и 198 иностранных работ), списка сокращений и приложения, а также 11 собственных научных работ, подготовленных по теме диссертации. Работа написана хорошим литературным языком, хорошо иллюстрирована - содержит 16 таблиц и 24 рисунка. Оформление диссертации полностью соответствует требованиям, установленным

Министерством образования и науки Российской Федерации.

СВЯЗЬ ТЕМЫ С ПЛАНАМИ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ОТРАСЛЕЙ НАУКИ И НАРОДНОГО ХОЗЯЙСТВА.

Диссертационная работа А.А. Мороз выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБНУ «Научный центр неврологии».

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Оценка встречаемости основных форм наследственных лейкоэнцефалопатий, доступных для диагностики, в группе пациентов взрослого возраста, а также установка их клинических, нейровизуализационных и генетические особенности.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ.

В данной работе впервые проведена оценка спектра НЛЭ у взрослых пациентов российской популяции и установлены наиболее часто встречающиеся молекулярно-генетические формы НЛЭ.

Автором впервые проведено крупномасштабное исследование клинико-генетических основ церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) среди российских пациентов: оценен спектр мутаций гена *NOTCH3*, проведен скрининг здоровых добровольцев на наличие мутаций в гене *NOTCH3*; выявлены клинические особенности заболевания, оценена ориентировочная

встречаемость мутаций гена в российской популяции.

Впервые приведено описание взрослых форм лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола головного мозга и спинного мозга и повышенным уровнем лактата (ЛССЛ) среди российских пациентов. Установлены основные генетические и фенотипические характеристики заболевания, а также выявлен случай ЛССЛ с самым поздним из описанных в литературе возрастом дебюта. У пациентов с ЛССЛ определен спектр мутаций гена *DARS2*, характерный для российских семей, и проведен анализ клинико-генетических корреляций.

Автором описан первый в России случай синдрома тремора/атаксии, ассоциированный с ломкой X-хромосомой (FXTAS) и второй случай наследственной диффузной лейкоэнцефалопатии со сфероидами. Проведен анализ клинической картины и данных нейровизуализации в сопоставлении с генотипами данных пациентов.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ РЕЗУЛЬТАТОВ.

В ходе работы показано, что наиболее частыми формами НЛЭ являются ЦАДАСИЛ и ЛССЛ. Подробно описаны клинические, радиологические, генетические особенности данных нозологий, что легло в основу разработки диагностических алгоритмов наследственных ЛЭ. Предложенные автором в работе диагностические алгоритмы могут быть внедрены в клиническую практику.

Показано, что наиболее частым ошибочным диагнозом в случае НЛЭ является рассеянный склероз. Подробное описание изучаемых нозологий, а также предложенные диагностические алгоритмы помогут врачу – неврологу своевременно поставить правильный диагноз и избежать неоправданного назначения дорогостоящей иммуномодулирующей терапии, применяемой при лечении демиелинизирующих заболеваний.

В работе показано, что ЦАДАСИЛ имеет различные варианты течения, а также может развиваться на фоне сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. В работе описаны специфические клинические и нейровизуализационные симптомы иных более редких форм НЛЭ, что поможет повысить осведомленность специалистов о данных заболеваниях и повысить их выявляемость.

Создание в ходе работы базы семей, отягощенных по наследственным формам лейкоэнцефалопатий, помогло выявить асимптомных носителей патогенных мутаций, что позволило осуществить индивидуальный подход к назначению превентивного лечения и коррекции образа жизни, проведению медико-генетического лечения и планированию семьи.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений, так как доказывается адекватным объемом исследования, использованием в работе современных методов исследования и статистической обработки. Выводы и практические рекомендации конкретны и убедительны, целиком основаны на результатах проведенных исследований, логично вытекают из материалов диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА.

Автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке цели и задач исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Автором самостоятельно была проведена молекулярно-генетическая диагностика

образцов ДНК, проанализированы результаты секвенирования и фрагментного анализа. Самостоятельно выполнен клинический осмотр каждого участника исследования, проведена регистрация когнитивных вызванных потенциалов и последующая обработка полученных данных. Автор принимал участие в анализе полученных изображений МРТ. Аналитическая и статистическая обработка, обобщение полученных данных выполнены непосредственно автором. Подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ.

Результаты диссертационной работы А.А. Мороз могут быть использованы в практической и научно-исследовательской работе неврологов, медицинских генетиков, радиологов неврологических клиник и научно-исследовательских центров, а также при чтении лекций ординаторам и врачам в системе непрерывного профессионального образования.

ПОЛНОТА ИЗЛОЖЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТАХ.

Материалы диссертации достаточно полно опубликованы. По теме работы опубликовано 11 научных работ, из них 5 в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки РФ (1 в печати). В опубликованных работах и автореферате полностью изложены основные результаты, положения и выводы диссертационной работы.

ЗАМЕЧАНИЯ. 1. На стр. 61 и 78 при оценке результатов МоСА –

опечатка, указано, что когнитивные нарушения диагностировались при 25 и более баллах (Норма- 26 и более баллов). 2. Таблицы 10 (стр.70) и 16 (стр.85) информационно перегружены, что затрудняет их восприятие.

ВОПРОСЫ. 1. У пациентов с ЦАДАСИЛ Вами в 40% случаев выявлены очаговые изменения в мозолистом теле, что считается характерным для демиелинизирующих заболеваний, в первую очередь рассеянного склероза, и нетипичным для ЦАДАСИЛ. Уточните, какой характер имели эти очаги? 2. В Вашей выборке пациентов с ЦАДАСИЛ отмечена высокая встречаемость сосудистых факторов риска (гипертоническая болезнь, дислипидемия и др.). Чем – клинически и нейровизуализационно - отличались группы пациентов с наличием и отсутствием таких факторов?

Указанные замечания не носят принципиального характера и не снижают научную и практическую ценность диссертационного исследования, а заданные вопросы отражают интерес к проведенной автором большой и ценной работе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Диссертационная работа Мороз Анны Андреевны «Наследственные заболевания нервной системы у взрослых, ассоциированные с патологией белого вещества головного мозга», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 –нервные болезни, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной неврологии, описывая спектр, клинические, нейровизуализационные и генетические особенности наиболее часто встречающихся наследственных лейкоэнцефалопатий у взрослых пациентов.

Диссертация Мороз Анны Андреевны по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности

полученных результатов и обоснованности выводов полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 –нервные болезни.

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 8 от «27» августа 2018г.).

Заведующий кафедрой нервных болезней с
медицинской генетикой и нейрохирургией
ФГБОУ ВО ЯГМУ,

доктор медицинских наук, профессор

Даю согласие на сбор и обработку персональных данных
« 5 » сентября 2018г.

Николаевич
Н.Н.Спирин

Подпись профессора Спирина Николая

ряю»

Ученый секретарь ФГБОУ ВО ЯГМУ

Минздрава России, доцент

Г. Потапов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Тел.: +7 (4852) 30-56-41

e-mail: rector@ymsu.ru Сайт: www.ymsu.ru