

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
Первый Московский государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский университет)

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе и  
профессиональному образованию  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский университет)  
С.Б. Шевченко

2017 г.

**ОТЗЫВ**

ведущей организации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) о научно-практической значимости диссертационной работы Ахмадеевой Гульнары Наилевны «Роль генов системы метаболизма моноаминов в развитии болезни Паркинсона и ее нейропсихологических проявлений», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – Нервные болезни и 03.02.07 – Генетика.

**Актуальность темы исследования**

Болезнь Паркинсона – второе в мире по частоте нейродегенеративное заболевание, его распространенность среди лиц в возрасте старше 65 лет составляет 3%. Известно, что у большинства пациентов уже на ранних стадиях отмечаются двигательные нарушения – именно они среди пациентов отмечаются как наиболее инвалидизирующие. Деменция,

депрессия и связанные с ними поведенческие расстройства иногда в большей степени затрудняют уход за пациентом, чем собственно двигательный дефект. Поэтому поиск факторов предрасположенности или ранних маркеров развития этих нарушений может помочь своевременному началу специфической (противодементной или антидепрессивной) терапии. В настоящее время во всем мире проводятся масштабные ассоциативные и полногеномные (GWAS) исследования по изучению роли генов дофаминергической и серотонинергической систем в развитии болезни Паркинсона и других психоневрологических заболеваний. Однако полученные результаты неоднозначны и противоречивы, а поиску ассоциаций генов с развитием нейропсихологических расстройств при болезни Паркинсона посвящены лишь отдельные работы.

В связи с этим углубленное изучение роли генов системы метаболизма, транспорта и рецепции дофамина и серотонина в развитии болезни Паркинсона, а также её клинико-нейропсихологических особенностей является значимой проблемой, а актуальность работы Г.Н. Ахмадеевой не вызывает сомнений.

### **Объем и содержание работы**

Целью представленной диссертационной работы стало проведение поиска ассоциаций полиморфных вариантов генов дофаминергической и серотонинергической систем с развитием и клиническими особенностями болезни Паркинсона, а также выявление клинических и генетических факторов риска развития нейропсихологических нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона. Исходя из поставленных целей, был сформулирован ряд задач:

1. Провести клинико-нейропсихологическое обследование пациентов с болезнью Паркинсона трех этнических групп в регионе (башкир, русских и татар).
2. Выявить клинические факторы риска развития когнитивных нарушений, расстройств ночного сна, депрессии и тревожности.



3. Провести анализ ассоциации развития болезни Паркинсона, ее клинических характеристик (форма и возраст манифестации) и нейропсихологических нарушений с полиморфными вариантами генов дофаминергической и серотонинергической систем:
4. Оценить роль межгенных взаимодействий в развитии заболевания.
5. Разработать мобильное приложение «Паркинсон» для оптимизации клинического наблюдения пациентов с болезнью Паркинсона.

Для выполнения указанного исследования автором было обследовано 322 пациента с идиопатической болезнью Паркинсона и дополнительно проанализировано 376 образцов ДНК пациентов с данным заболеванием с краткими анамнестическими данными (всего 698 пациентов). Всем пациентам с болезнью Паркинсона выполнялся клиничко-неврологический осмотр с определением клинической формы заболевания и возраста манифестации, использованием следующих шкал: шкала степени тяжести Хен-Яра, Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона UPDRS, шкала повседневной активности Шваба. Также были использованы: шкала MMSE (для тестирования когнитивных функций), опросник депрессии Бека (для определения наличия и степени выраженности депрессивных расстройств), шкала Спилбергера (для определения уровня личностной и реактивной тревожности), анкета оценки ночного сна Вейна (с целью оценки качества ночного сна).

Для молекулярно-генетического исследования был создан банк ДНК, включающий образцы 698 пациентов с болезнью Паркинсона и 755 здоровых добровольцев. Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК и дальнейшего рестрикционного анализа (ПДРФ).

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 326 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы, отражающей собственные результаты, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы,

насчитывающего 530 источников (в том числе 31 отечественный и 499 зарубежных работ), содержит 47 рисунков, 102 таблицы и приложение.

### **Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства, НИР**

Диссертация Ахмадеевой Г.Н. выполнена в соответствии с планом научных исследований Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук. Решение поставленных в диссертационной работе вопросов позволяет повысить качество диагностики и прогнозирования развития определенных нейропсихологических нарушений при болезни Паркинсона, выявленные клинико-генетические маркеры риска имеют значение для своевременной медикаментозной коррекции.

### **Цель исследования**

Целью диссертационной работы стало проведение поиска ассоциаций полиморфных вариантов генов дофаминергической и серотонинергической систем с развитием и клиническими особенностями болезни Паркинсона, а также выявление клинических и генетических факторов риска развития нейропсихологических нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона.

### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Впервые определены клинические факторы развития таких нейропсихологических расстройств при болезни Паркинсона, как депрессия, повышенная тревожность, когнитивные нарушения и нарушения ночного сна (с учетом этнической принадлежности).

Впервые в трех различных этнических группах Республики Башкортостан (русских, татар и башкир) оценена взаимосвязь развития



заболевания, его клинических форм и возраста манифестации, а также нейропсихологических нарушений при БП с полиморфными вариантами генов дофаминергической и серотонинергической систем. Проанализирована частота встречаемости аллелей и генотипов исследованных генов, установлены межпопуляционные различия. Впервые определены сочетания аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов системы метаболизма моноаминов, ассоциированных как с повышенным, так и с пониженным риском развития БП в этнических группах русских и татар.

Разработанное мобильное приложение «Паркинсон» позволит производить регулярную оценку имеющихся эмоциональных нарушений и нарушений сна у пациентов, а также контролировать динамику двигательных флюктуаций в течение суток с возможностью дистанционно корректировать дофаминергическую терапию.

### **Значимость полученных результатов исследования для науки и практики**

На основании результатов выполненной диссертационной работы Г.Н. Ахмадеевой получены убедительные данные о значимости клиничко-генетических факторов в развитии таких нейропсихологических расстройств при болезни Паркинсона, как деменция и депрессия. Полученные данные могут быть использованы для формирования групп риска как среди пациентов (в отношении развития указанных выше нейропсихологических нарушений), так и среди их родственников (в отношении развития заболевания) для своевременной медикаментозной коррекции.

Результаты данной работы служат основанием для продолжения исследования молекулярно-генетических основ развития эмоциональных, аффективных, когнитивных расстройств и моторных/немоторных осложнений противопаркинсонической терапии при болезни Паркинсона. В перспективе полученные данные могут стать основой для персонализированного подбора терапии.

## **Обоснованность и достоверность полученных результатов**

Обоснованность научных положений, выводов и заключений диссертационной работы не вызывает сомнений. Достоверность полученных результатов обеспечивается обширным объемом клинического материала, применением современных клиничко-неврологических шкал и молекулярно-диагностических методов. При статистической обработке данных применены современные методы и использованы пакеты новейших программ.

## **Личный вклад автора**

Автор лично проводила клиничко-нейропсихологическое обследование пациентов, выполняла выделение ДНК из периферической крови и генотипирование по всем локусам из заявленных, проанализировала отечественную и зарубежную литературу, выполнила статистическую и аналитическую обработку и обобщение полученных результатов, разработала концепцию и дизайн мобильного приложения «Паркинсон», сформулировала выводы и практические рекомендации, подготовила публикации и доклады на конференциях.

## **Рекомендации по дальнейшему использованию полученных в работе результатов и выводов**

Результаты и выводы диссертационной работы могут использоваться в работе амбулаторной и стационарной неврологической службы для определения возможных нейропсихологических нарушений при имеющейся у пациента болезни Паркинсона – когнитивных расстройств и депрессии. Целесообразно всем пациентам с этим заболеванием проведения генетического тестирования на наличие маркеров риска их развития. При обнаружении генетических маркеров риска развития необходим более тщательный и регулярный контроль с целью раннего выявления и максимально раннего начала соответствующей терапии.

Клинически здоровым родственникам пациентов с болезнью Паркинсона целесообразно также провести генетическое тестирование на наличие маркеров риска развития заболевания, полученных в результате мета-анализа или же согласно соответствующей этнической группе.



Разработанное мобильное приложение «Паркинсон» было бы желательно также внедрить как на амбулаторном неврологическом приеме, так и в условиях неврологического стационара – для оптимизации ведения пациентов и динамического контроля (в т.ч. дистанционного).

Материалы диссертации могут быть включены в курс лекционных и практических занятий кафедр нервных болезней для преподавания ординаторам, аспирантам и врачам, проходящим курсы повышения квалификации и сертификационные циклы по неврологии.

### **Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах**

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. По материалам исследования опубликована 21 работа, из них 6 в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для размещения научных публикаций (и 1 в печати), в которых полностью отражены основные результаты и выводы исследования.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Ахмадеевой Гульнары Наилевны «Роль генов системы метаболизма моноаминов в развитии болезни Паркинсона и ее нейропсихологических проявлений» является законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная задача по поиску клиничко-генетических факторов риска развития нейропсихологических нарушений при болезни Паркинсона. Диссертация Ахмадеевой Гульнары Наилевны по новизне и научно-практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Ахмадеева Гульнара

Наилевна заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 14.01.11 – Нервные болезни и 03.02.07 – Генетика.

Отзыв обсужден и утвержден на совместной научной конференции кафедры нервных болезней ИПО и кафедры медицинской генетики ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), протокол № 6 от «15» июня 2017 г.

Заведующий кафедрой нервных болезней  
ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский университет)  
доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 119991 г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, ст.  
Тел.: +7(499)248-69-22;  
e-mail: neurokafedra@gmail.com

Даю согласие на сбор,  
обработку и хранение персональных данных

Заведующий кафедрой медицинской ге  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский университет)  
доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 119991 г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, ст.  
Тел.: +7(499)248-69-22;  
e-mail: neurokafedra@gmail.com

Даю согласие на сбор,  
обработку и хранение персональных данных

Подписи Голубева Валерия Леонидовича и Асанова Алия Юрьевича заверяю:

Учёный секретарь ФГАОУ ВО Первого МГМУ  
имени И.М.Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский университет),  
д.м.н, профессор

О.Н. Воскресенская

«16» 06 2017 г.

