

## О Т З Ы В

на автореферат диссертации **ФЕДОТОВОЙ ЕКАТЕРИНЫ ЮРЬЕВНЫ**  
«Первичный паркинсонизм: молекулярно-генетический анализ, биомаркеры,  
продромальная стадия», представленной на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни

Исследование посвящено актуальной проблеме – разработке биомаркеров первичного паркинсонизма (в том числе молекулярно-генетических) и созданию алгоритма популяционного скрининга и последующего наблюдения за лицами с высоким риском развития заболевания.

В исследование включено 822 пациента с паркинсонизмом нейродегенеративной природы и 788 клинических здоровых добровольца в составе контрольной группы, в том числе 250 обследуемых для формирования группы риска (субъекты с гиперхэмогенностью черной субстанции и носители мутаций в генах паркинсонизма PARK2, LRRK2, GBA). Выполнено повторное обследование группы риска и контрольной группы в динамике. В работе использован широкий спектр методов, включающих молекулярно-генетический анализ (мутационный скрининг генов SNCA, PARK2, PINK1, DJ-1, LRRK-2, ATP13A2, GBA, анализ ассоциаций SNCA, C9orf72, LINGO1, LINGO2 и др.), нейрофизиологические методы (исследование цветовых зрительных вызванных потенциалов при стимуляции реверсивными контрастными паттернами), оптическую когерентную томографию сетчатки, ультразвуковое исследование черной субстанции среднего мозга. Статистический анализ данных осуществлялся при помощи пакетов Statistica 10.0, MedCalc 18 с использованием описательной статистики, оценки критериев нормальности распределения, равенства дисперсий, сравнительного анализа независимых групп (тест Стьюдента, Манна-Уитни, Краскела-Уоллеса), теста хи-квадрат, теста Вилкоксона, MANOVA при повторных сравнениях, корреляционного анализа, ROC-анализа.

Новизна исследования определяется тем, что на основе сплошной серии пациентов оценен спектр мутаций при моногенных формах болезни Паркинсона (в том числе мутаций в генах PARK2, SNCA, PINK1, преобладающих в случаях раннего паркинсонизма), выделены характерные клинические паттерны для некоторых ассоциированных полиморфизмов



(SNCA, ATXN2 – относительная ассоциация с акинетико-ригидной формой болезни Паркинсона, FMR1 – преобладание формы заболевания с тремором). Охарактеризованы молекулярно-генетические особенности атипичного паркинсонизма в структуре деменции с тельцами Леви, мультисистемной атрофии, прогрессирующего надъядерного паралича, кортико-базальной дегенерации. Изучена связь характеристик болезни Паркинсона и особенностей цветовосприятия, уточнена диагностическая значимость структурных изменений сетчатки при болезни Паркинсона. Установлен широкий спектр продромальных маркеров в группе риска (индивидуумы с гиперэхогенностью черной субстанции и носительством паркинсонических мутаций).

Разработана диагностическая панель для секвенирования нового поколения для оценки встречаемости мутаций в 300 генах, позволяющая осуществлять молекулярно-генетический анализ наиболее сложных случаев паркинсонизма, особенно ранних, семейных форм заболевания, а также комплексных и «смежных» фенотипов заболевания. Представлены разграничительные значения для биомаркеров диагностики болезни Паркинсона при проведении ольфактометрии, оптической когерентной томографии сетчатки, исследовании цветовых вызванных потенциалов, транскраниальной сонографии. Предложена стратегия популяционного скрининга лиц, предрасположенных к развитию болезни Паркинсона с выделением групп риска, идентификацией продромальной стадии. Результаты внедрены в практическую и педагогическую работу ФГБНУ НЦН.

Достоверность полученных данных определяется достаточным количеством наблюдений, постановкой конкретной цели и задач исследования, использованием в работе современных молекулярно-генетических, нейрофизиологических, нейровизуализационных методов исследования, а также адекватных поставленным задачам методов статистического анализа.

Результаты исследования апробированы на международных и всероссийских научных мероприятиях, по результатам исследования опубликованы статьи в 16 журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ; монография, учебно-методическое руководство, получено 3 патента.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Автором проделана большая работа, характеризующаяся актуальностью поставленных задач, новизной и практической направленностью полученных результатов, обоснованностью выводов.

С учётом сказанного, диссертационная работа Е.Ю. Федотовой «Первичный паркинсонизм: молекулярно-генетический анализ, биомаркеры, продромальная стадия», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны представления, которые можно квалифицировать как научное достижение (либо решение научной проблемы), имеющее важное медико-социальное значение. Диссертация соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Доктор медицинских наук, профессор,  
зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персона

А. Жаднов

к

Доктор медицинских наук, доцент  
кафедры неврологии и нейрохирургии  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персона

А. Зорин

к

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.  
тел. 8(4912)460801 E-mail: [neurology.rzgmu@mail.ru](mailto:neurology.rzgmu@mail.ru)

Подпись, ученую степень, уче

днова В.А., Зорина Р.А. заверяю

