



**«УТВЕРЖДАЮ»**

**заместитель директора  
по научной работе ФГБНУ НЦН,  
член-корреспондент РАН**

**ПЛАРИОШКИН**

\_\_\_\_\_ 2018 г.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»**

Диссертация «Наследственные заболевания нервной системы взрослого возраста, ассоциированные с патологией белого вещества головного мозга» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии», в 5-ом неврологическом отделении.

В период подготовки диссертации соискатель Мороз Анна Андреевна работала в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» в должности лаборанта-исследователя 5-го неврологического отделения.

В 2013 году окончила факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по специальности «Лечебное дело». С 2013 по 2015 год обучалась в ординатуре по специальности «Неврология» в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии». С 2015 по 2018 год обучалась в очной аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2018 году в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».



**Научный руководитель:**

**Иллариошкин Сергей Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН.

**По итогам обсуждения принято следующее заключение:**

**Актуальность темы** обусловлена тем, что заболеваний, поражающих белое вещество головного мозга крайне много. Лейкоэнцефалопатии (ЛЭ) характеризуются схожими клиническими и нейровизуализационными параметрами, что обуславливает определенные трудности в верификации диагноза и выборе тактики лечения пациента. Моногенные формы ЛЭ вносят существенный вклад в данную группу заболеваний, тем не менее, они изучены мало, а данных о взрослых формах наследственных ЛЭ практически нет. Для российской популяции не описан спектр молекулярно-генетических форм ЛЭ, не выделены характерные клинические особенности заболеваний, не изучен генотип пациентов. Описание и изучение малоизвестных форм наследственных ЛЭ необходимо для создания четкого диагностического алгоритма, который позволит своевременно ставить диагноз и выбирать оптимальную тактику ведения пациентов с данными заболеваниями.

**Связь темы с планом научных исследований центра:** диссертационная работа Мороз А.А. выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБНУ НЦН в рамках тем научно-исследовательских работ №115013010108.

**Личное участие автора в получении результатов:** автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке цели и задач исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно была проведена молекулярно-генетическая диагностика образцов ДНК, проанализированы результаты секвенирования и фрагментного анализа. Самостоятельно выполнен клинический осмотр каждого участника исследования. Автором 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.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований.**

Достоверность полученных данных определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных клинических, нейрофизиологических и молекулярно-генетических методов исследования, применением адекватных, в соответствии с поставленными задачами, методов статистического анализа.

### **Научная новизна полученных результатов.**

Впервые в российской популяции проведено исследование по оценке спектра генетических ЛЭ. В ходе исследования были выявлены часты и редкие формы наследственных заболеваний с поражением белого вещества головного мозга. Проведено крупномасштабное исследование клинико-генетических основ церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ), оценен генотип российских семей, а также проведен скрининг здоровых добровольцев на наличие мутаций в гене *NOTCH3* и оценена ориентировочная встречаемость мутаций гена в российской популяции. Впервые среди российских пациентов описана лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышенным уровнем лактата (ЛССЛ) с поздним началом, установлены ее основные фенотипические характеристики, а также выявлен самый поздний из описанных в литературе случаев заболевания. Описаны первый в России случай синдрома FXTAS (fragile-X associated tremor/ataxia syndrome) и второй случай наследственной диффузной ЛЭ со сфероидами и проведен анализ клинической картины и нейровизуализационных данных пациентов.

**Практическая значимость:** в ходе работы были разработаны диагностические алгоритмы, которые помогают корректно выявлять описанные заболевания на начальных этапах. Это предотвращает назначение иммуномодулирующей терапии (применяемой в лечении рассеянного склероза, самого частого ошибочного диагноза), часто имеющей серьезные нежелательные явления. Показано, что наследственные лейкоэнцефалопатии развивается на фоне



сосудистых факторов риска, наличие которых не исключает диагноза наследственной патологии. Описаны специфические клинические и нейровизуализационные симптомокомплексы заболеваний, что поможет повысить осведомленность специалистов о данном заболевании и повысить их выявляемость. Благодаря созданной базе семей, отягощенных поздними формами наследственных ЛЭ, удалось выявить носителей мутаций на ранних (в т.ч. доклинических) стадиях заболевания. Это позволило осуществить индивидуальный подход к превентивному назначению терапии, коррекции образа жизни, медико-генетическому консультированию и планированию потомства.

**Ценность научных работ соискателя:** установлено, что наиболее частыми среди наследственных форм ЛЭ с дебютом во взрослом возрасте являются ЦАДАСИЛ и ЛССЛ. Также выявлены и описаны более редкие и неизученные формы наследственных ЛЭ. Выявленные в ходе работы генетические и клинические особенности изучаемых форм ЛЭ среди российских пациентов позволят расширить базу данных о моногенных болезнях нервной системы, повысить осведомленность и привлечь интерес специалистов, что может лечь в основу новых исследований, направленных на поиск возможных методов лечения данных заболеваний.

**Сведения о полноте опубликованных научных результатов:** по теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для размещения научных публикаций, 3 из которых приняты в печать. Получен патент на изобретение № 2620944 от 27.12.2016 года.

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1. Мороз, А.А. Дифференциальная диагностика церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией / А. А. Мороз, Н. Ю. Абрамычева, М. С. Степанова и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2017. — Т. 117, № 4. — С. 75–80.



2. Мороз, А. А. Атипичные клинические случаи церебральной аутосомнодоминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) / А. А. Мороз, Н. Ю. Абрамычева, Е. О. Иванова и др // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2017. — Т. 11, № 1. — С. 68–71.
3. Мороз, А.А. Редкая форма лейкоэнцефалопатии, ассоциированная с геном DARS2: российский опыт / А.А. Мороз, Е.П. Нужный, Ю.А. Селивёрстов и др // Неврологический журнал. — 2018. — Т. 23, № 2. — принята в печать.
4. Мороз, А.А. Наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия со сфероидными ассоциированная с двумя мутациями гена CSFR1: описание семейного случая / А.А. Мороз, М.Р. Забитова, З.Ш. Гаджиева и др // Нервные болезни. — 2018. — принята в печать.
5. Курочкина, Н.С. Нейровизуализационные характеристики изменений вещества головного мозга при генетической форме микроангиопатии (ЦАДАСИЛ) / Н.С. Курочкина, А.А. Мороз, Р.Н. Коновалов и др // Медицинская визуализация. — 2018. — принята в печать.

**Соответствие содержания диссертации специальностям, по которым она рекомендована к защите:** материалы диссертационной работы отвечают требованиям соответствия избранной специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Высказанные в процессе обсуждения замечания и пожелания будут учтены при подготовке окончательного варианта диссертации. В соответствии с высказанными в ходе апробации рекомендациями, принято решение об изменении названия диссертационной работы на «Наследственные заболевания нервной системы у взрослых, ассоциированные с патологией белого вещества головного мозга».

Диссертационная работа **Мороз Анны Андреевны «Наследственные заболевания нервной системы у взрослых, ассоциированные с патологией белого вещества головного мозга»** рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Заключение принято на расширенном заседании научных сотрудников 1, 2, 3, 5 неврологических отделений, нейрохирургического отделения, отделения

нейрореабилитации и физиотерапии, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии и уродинамики, отделения лучевой диагностики, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории клинической и экспериментальной нейрохимии отдела исследования мозга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» 27 июля 2018 года.

На заседании присутствовало 45 человек. Результаты голосования: «за» – 45 человек, «против» – нет, «воздержались» – нет, протокол №10 от 27 июля 2018 года.

Председатель заседания:

Заведующая 2-м неврологическим

отделением, доктор медицинских наук, профессор  М.Ю. Максимова

Подпись доктора медицинских наук, профессора М.Ю. Максимовой ЗАВЕРЯЮ:

Ведущий специалист по  
управлению персоналом



 Л.А. Егорова