

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**директор ФГБНУ НЦН,**

**академик РАН**

**М.А. ПИРАДОВ**



*М.А. Пирадов* 2019 г.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

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

Диссертация «Клинико-генетическая характеристика аутосомно-рецессивных атаксий у пациентов взрослого возраста» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» в 5-ом неврологическом отделении.

В период подготовки диссертации соискатель Нужный Евгений Петрович работал в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» в должности врача-невролога 5-го неврологического отделения и отделения дневного стационара.

В 2014 году окончил лечебный факультет Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. С 2014 по 2016 год обучался в клинической ординатуре в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии». С 2016 по 2019 год обучался в очной аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2019 году в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

**Научный руководитель:**

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

**По итогам обсуждения принято следующее заключение:**

**Актуальность темы** обусловлена тем, что наследственные атаксии являются распространенными нейродегенеративными патологиями, уступая по частоте лишь наследственным нервно-мышечным заболеваниям. В подавляющем большинстве случаев данные заболевания характеризуются прогрессирующим, инвалидизирующим течением, нередко дебютируя в детском и юношеском возрасте, поражая лиц молодого, трудоспособного возраста. Среди наследственных атаксий выделяется группа аутосомно-рецессивных атаксий (АРА), о которой плохо осведомлены специалисты-неврологи и клинические генетики. Эти наследственные заболевания характеризуются крайней степенью клинического и генетического полиморфизма, вследствие чего их диагностика представляет существенные трудности. В России до настоящего времени отсутствуют работы, характеризующие в целостном виде группу АРА, включая распространенность отдельных генетических форм, особенности клинических фенотипов, алгоритмы диагностического поиска. Учитывая появление и широкое распространение в практике технологий массового параллельного секвенирования (MPS), представляется весьма актуальной разработка принципов их применения в диагностике различных форм АРА.

**Связь темы с планом научных исследований центра:** диссертационная работа Нужного Е.П. 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. Все этапы клинического осмотра, интерпретация нейрофизиологических и нейровизуализационных данных выполнены автором лично. ДНК-диагностика болезни Фридрейха, а также анализ данных MPS, в том числе с использованием биоинформатических методов и специализированных

программ, выполнены автором лично. Автором проведен анализ и статистическая обработка данных, сформулированы выводы по результатам работы, подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

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

Степень достоверности результатов обусловлена достаточным объёмом группы обследованных пациентов, четкой постановкой цели и задач, применением современных молекулярно-генетических, нейровизуализационных, нейрофизиологических и клинических методов исследования, адекватной статистической обработкой полученных результатов.

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

Впервые в России проведено комплексное исследование репрезентативной группы АРА с использованием современных методов молекулярно-генетической диагностики. Определен нозологический спектр данной группы заболеваний, выявлена высокая распространенность атаксий митохондриальной природы (32,9%). Впервые для дифференциальной диагностики АРА были использованы современные подходы, основанные на применении технологии MPS, позволившие установить молекулярный диагноз в 38,9% исследованных случаев. Подробно изучена репрезентативная группа пациентов с синдромом SANDO: описаны наиболее характерные клинические проявления, выявлены нейровизуализационные особенности данного заболевания, определена мажорная мутация p.W748S в гене *POLG*, составившая 85% мутантных аллелей в российской популяции. Впервые в России были идентифицированы или подробно описаны пациенты с редкими фенотипами АРА: атаксия с окуломоторной апраксией 1 типа, синдром MEMSA, *PNPLA6*-ассоциированные атаксии (синдром Буше-Нойхаузера и синдром Гордона Холмса), *SCAR10* (*ATX-ANO10*) и *SCAR16* (*ATX-STUB1*), нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге типа 2В, ювенильная форма болезни Краббе.

**Практическая значимость:** установлено, что при анализе спорадических случаев дегенеративных атаксий целесообразно проведение ДНК-диагностики наиболее частых аутосомно-доминантных спиноцереbellарных атаксий, связанных с экспансией микросателлитных повторов, перед проведением MPS. Показано, что использование таргетной мультигенной MPS-панели позволяет

оптимизировать диагностический процесс у пациентов с АРА. Уточнен оптимальный перечень генов и связанных с ними групп заболеваний для включения в диагностические MPS-панели при обследовании пациентов с подозрением на АРА (наследственные спиноцеребеллярные атаксии, наследственные спастические параличи, нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге, наследственные лейкодистрофии).

**Ценность научных работ соискателя:** определен нозологический спектр АРА у пациентов взрослого возраста в российских семьях, показано преобладание в данной группе митохондриальных атаксий и атаксий с нарушением репарации ДНК. В результате исследования были выявлены пациенты с превалирующим синдромом атаксии и мутациями в классических генах наследственных спастических параличей, что доказывает патофизиологическое сходство атаксий и параличей нейродегенеративной природы в рамках общего континуума наследственных спиноцеребеллярных дегенераций.

**Сведения о полноте опубликованных научных результатов:** по теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для размещения научных публикаций, 1 из которых принята в печать.

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

1. Фомичева, Е.И. Кардиомиопатия при атаксии Фридрейха: клинические проявления и диагностика осложнений / Фомичева Е.И., Мясников Р.П., Селивёрстов Ю.А., Дадали Е.Л., Коталевская Ю.Ю., Харлап М.С., Корецкий С.Н., Нужный Е.П., Мершина Е.А., Сеницын В.Е., Вернохаева А.Н., Базаева Е.В., Драпкина О.М., Бойцов С.А. // Российский кардиологический журнал. - 2017. - Т.22. - №10. - С.100-106.
2. Ключников, С.А. Идентификация случаев болезни Ниманна-Пика типа С в группе атаксий неясного генеза у взрослых // Ключников С.А., Прошлякова Т.Ю., Байдакова Г.В., Нужный Е.П., Николаева Н.С., Гончарова З.А., Фомина-Чертоусова Н.А., Дегтерева Е.В., Черникова В.В., Горшкова К.В., Артемова Н.С., Шперлинг Л.П., Антипова Л.Н., Циплугина О.Ю., Иванова И.Л.,

- Чепкасова Л.В., Иллариошкин С.Н. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. - 2018. - Т.12. - №4. - С.37-46.
3. Нужный, Е.П. Ювенильная форма болезни Краббе: описание клинического случая / Нужный Е.П., Коновалов Р.Н., Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. // *Медицинская генетика*. - 2018. - Т.17. - №12. - С.59-63.
  4. Калашникова, Л.А. Нейросифилис с постепенно нарастающей мозжечковой атаксией и ишемическими инсультами // Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Легенько М.С., Древаль М.В., Нужный Е.П., Лосева О.К. // *Нервные болезни*. - 2019. - №1. - С.28-33.
  5. Абрамычева, Н.Ю. Эпигенетика болезни Фридрейха: метилирование области экспансии (GAA)<sub>n</sub>-повторов гена FXN / Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Нужный Е.П., Николаева Н.С., Ключников С.А., Ершова М.В., Танас А.С., Иллариошкин С.Н. // *Вестник Российской академии медицинских наук*. - 2019. - Т.74. - №2. - С.80-87.
  6. Нужный, Е.П. Сенситивная атаксия, невропатия, дизартрия и офтальмопарез (синдром SANDO): характеристика серии клинических наблюдений в России / Нужный Е.П., Ключников С.А., Селиверстов Ю.А., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г., Захарова Е.Ю., Касаткин Д.С., Спирин Н.Н., Абрамычева Н.Ю., Иллариошкин С.Н. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. - 2019. - Т.13. - №2. - С.5-13.
  7. Нужный, Е.П. Алгоритм диагностики аутосомно-рецессивных атаксий / Нужный Е.П., Абрамычева Н.Ю., Ключников С.А., Селиверстов Ю.А., Ветчинова А.С., Погода Т.В., Ершова М.В., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. - 2019. - Т.119. - 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 процессе апробации рекомендациями принято решение об

изменении названия диссертационной работы на «Клинико-генетическая характеристика аутосомно-рецессивных атаксий у пациентов взрослого возраста».

Диссертационная работа **Нужного Евгения Петровича «Клинико-генетическая характеристика аутосомно-рецессивных атаксий у пациентов взрослого возраста»** 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-го, 2-го, 3-го, 5-го и 6-го неврологических отделений, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» 18 июля 2019 года.

На заседании присутствовало 40 человек. Результаты голосования: «за» – 40 человек, «против» – нет, «воздержались» – нет, протокол №3 от 18 июля 2019 года.

Председатель заседания:

руководитель 2-го неврологического отделения  
доктор медицинских наук, профессор

М.Ю. Максимова

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

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН,  
кандидат медицинских наук

А.Н. Евдокименко

