

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Федотовой Екатерины Юрьевны  
«Первичный паркинсонизм: молекулярно-генетический анализ,  
биомаркеры, продромальная стадия»,

представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук.  
Специальность 14.01.11 – «нервные болезни».

Первичный паркинсонизм (ПП) (Болезнь Паркинсона (БП) и ювенильный паркинсонизм) является одним из самых частых нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы. Частота БП колеблется от 60 до 140 человек на 100 тысяч населения. Поэтапная постановка клинического диагноза данной нозологии согласно общепринятым критериям в ряде случаев не позволяет провести дифференциальную диагностику с заболеваниями группы «паркинсонизма-плюс», которые нередко в период дебюта двигательных расстройств неотличимы от классической формы БП.

Более того, в научной литературе появляется все больше данных о фенотипической неоднородности наследственно обусловленных форм паркинсонизма. Генетическая гетерогенность и постепенное выявление новых генов, ассоциированных с развитием ПП, ставят перед неврологом немало вопросов в диагностическом плане. Еще более сложным представляется выявление заболевания и определение принадлежности к конкретной нозологической форме в продромальной стадии паркинсонизма.

В связи с вышеизложенным, совершенствование алгоритмов диагностики БП и атипичного паркинсонизма является приоритетным в данной ситуации, поэтому актуальность избранной диссертантом темы не вызывает сомнения.

Основной целью исследования явилось: создание алгоритма популяционного скрининга и последующего наблюдения за лицами с высоким риском развития заболевания на основе проведения клинико-генетического анализа первичного и атипичного паркинсонизма с

применением наиболее современных технологий ДНК-скрининга, разработки инструментальных биомаркеров первичного паркинсонизма.

Научная новизна работы заключается в том, что автором в открытом проспективном исследовании репрезентативной выборки (822 больных с экстрапирамидными заболеваниями, 788 клинически здоровых добровольцев) с применением корректных методов детального статистического анализа впервые в российской популяции оценен спектр мутаций в большом числе генов моногенных форм БП. Представлены клинические описания случаев носительства мутаций в генах SNCA и PINK1, определены ассоциативные связи БП с микросателлитными повторами в генах SNCA, ATXN2, FMR1, изучен широкий спектр генов при синдромах атипичного паркинсонизма, приведено первое в российской популяции описание носительства мутаций SNCA при фенотипе MCA, проведено репликативное исследование генетических связей БП с эссенциальным тремором, подробно исследован характер нарушения цветовосприятия при БП с помощью цветовых зрительных вызванных потенциалов при различных контрастных паттернах.

Задачи, поставленные в данной научной работе, полностью реализованы посредством достаточно широкого спектра стандартных и современных молекулярно-генетических методов, в том числе с помощью панели секвенирования нового поколения, включающей исследование 300 генов, оптической когерентной томографии, транскраниальной сонографии, методов исследования цветовых зрительных вызванных потенциалов. Предложен алгоритм расчета вероятности продромальной стадии заболевания, и поиск дополнительных биомаркеров БП в группе риска с помощью количественной ольфактометрии (выявление гипосмии), саккадометрии (нейрофизиологическое исследование движений глаз), опросников RBDSQ, RBD1Q, полисомнографии (расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз), а также применением шкал BDI

(депрессии), NMSQ (констипации) и UPDRS (легкой паркинсонической симптоматики).

В ходе исследования установлена суммарная встречаемость всех генетических форм паркинсонизма, выявлено разнообразие мутаций в большом числе генов при первичном паркинсонизме, определены отличия генетических характеристик синдромов первичного и атипичного паркинсонизма, выявлены наиболее характерные маркеры зрительной дисфункции на ранних стадиях БП, подтверждена стабильность площади гиперэхогенности черной субстанции на этапе моторных нарушений БП.

Высокая значимость представленной диссертации обусловлена результатами оригинального научного исследования и возможностью их применения в работе неврологических отделений и отделений функциональной диагностики учреждений здравоохранения.

Суммарное доленое участие автора в получении научных результатов, представленных в диссертации, составило 90%.

Работа достаточно полно опубликована в отечественной и зарубежной печати (77 научных работ, в том числе: 1 монография, 1 учебно-методическое руководство, 47 статей в журналах и сборниках, включая 5 статей в международных зарубежных журналах и 16 статей в журналах, рекомендованных ВАК), результаты доложены на авторитетных российских и международных конференциях. Автореферат содержательно отражает суть исследования.

Диссертационная работа Федотовой Екатерины Юрьевны «Первичный паркинсонизм: молекулярно-генетический анализ, биомаркеры, продромальная стадия», представленная на соискание ученой степени доктора 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.

Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения

о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Заведующий кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Ярославской государственной медицинской академии  
доктор медицинских наук, профессор

Подпись профессора Спирина Николая И



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@ysmu.ru](mailto:rector@ysmu.ru) Сайт: [www.ysmu.ru](http://www.ysmu.ru)