

ОТЗЫВ

официального оппонента

**на диссертационную работу Ахмадеевой Гульнары Наилевны
«Роль генов системы метаболизма моноаминов в развитии заболевания
и нейропсихологических нарушений при болезни Паркинсона»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальностям: 14.01.11 – Нервные болезни и
03.02.07 – Генетика.**

Актуальность темы выполненной работы

Распространенность болезни Паркинсона (БП) среди лиц старше 65 лет составляет 3%, а число больных этим заболеванием продолжает неуклонно расти, и при сохранении темпов прироста населения количество пациентов может удвоиться к 2030 году. Несомненная роль в развитии расстройств при БП принадлежит нарушениям в работе дофаминергической и серотонинергической систем. У 90–95% пациентов уже на ранних стадиях развития болезни наблюдаются различные нейропсихологические расстройства (депрессия, апатия, тревога, нарушения сна, когнитивные нарушения), которые увеличивают общую инвалидизацию пациентов и в значительной степени влияют на качество жизни. Этиология БП неоднозначна, выделены моногенные формы - уже картировано 13 генных локусов, идентифицировано 11 генов. При изучении генетической предрасположенности к развитию спорадических форм БП в мире проводятся ассоциативные исследования заболевания с полиморфными вариантами генов-кандидатов, участвующих в контроле метаболизма дофамина и других моноаминов (серотонина, норадреналина и др.). В 2011 г. по результатам полногеномного скрининга, определено 915 генов и более 3440 их полиморфных локуса, предрасполагающих к заболеванию, однако результаты исследований по большинству вышеуказанных генов имеют

противоречивый характер вследствие этнической гетерогенности исследуемых групп пациентов, существования популяционных особенностей распределения частот аллелей генов, недостаточности выборок.

Несмотря на доказанное влияние многих функционально значимых полиморфных вариантов генов системы метаболизма моноаминов на процессы формирования эмоций и когнитивных функций, детального комплексного исследования роли этих генов в формировании нейропсихологических нарушений у пациентов с БП ранее не проводилось. В данном аспекте актуальным является проведённое диссертантом клинико-нейропсихологическое и молекулярно-генетическое исследование пациентов с болезнью Паркинсона, что позволило выявить этноспецифические клинические и генетические маркеры риска развития когнитивных нарушений, расстройств ночного сна и тревожно-депрессивных нарушений для совершенствования последующих диагностики и лечения выявленных нарушений.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна.

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Ахмадеевой Г.И., обусловлена адекватно поставленной целью и задачами исследования, использованием современных клинических и лабораторных методов, определением репрезентативной выборки для анализа, обеспечивающей статистически значимые результаты, заключение, выводы и практические рекомендации.

Достоверность полученных научных результатов и выводов сомнений не вызывают, что определяется обширным клиническим материалом и выполненной на должном уровне статистической обработкой данных. Исследовано 698 пациентов с БП и 715 здоровых индивидов контрольной группы различных национальностей, проживающих на территории Республики Башкортостан,

Автором проведена комплексная оценка клинико-неврологического и нейропсихологического статуса пациентов с БП. Проведена корреляция между основными клиническими характеристиками болезни Паркинсона (клиническая форма и степень тяжести) и нейропсихологическими нарушениями при этом заболевании с учетом половой и этнической принадлежности. Проведено молекулярно-генетическое исследование на базе банка ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической венозной крови, с использованием методов ПЦР, ПДРФ и системы ПДРФ-TaqMan.

Впервые проведено исследование по поиску ассоциаций 16 полиморфных вариантов генов дофаминергической и серотонинергической систем с клинико-нейропсихологическими характеристиками болезни Паркинсона также с учетом половой и этнической принадлежности.

Разработано новое мобильное приложение «Паркинсон» для регулярной оценки нейропсихологического статуса и ежедневного мониторинга клинического состояния пациента.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики.

Выявленные клинические и генетические факторы риска развития болезни Паркинсона и ее клинико-нейропсихологических характеристик (с учетом этнической и гендерной принадлежности) позволяют в дальнейшем сформировать особые группы риска развития соответствующих осложнений – для более тщательного наблюдения за пациентами и своевременной коррекции терапии.

Разработанное мобильное приложение, при его активном внедрении в работу регионального экстрапирамидного центра, может помочь в диагностике у пациентов двигательных осложнений (флуктуаций и дискинезий) и определении их суточной динамики, а также распространенных при болезни Паркинсона немоторных нарушений (депрессии и нарушений сна). Все это, несомненно, будет способствовать более раннему началу специфической терапии.

Полученные результаты имеют важное значение для понимания молекулярно-генетических процессов развития некоторых клинических и нейропсихологических нарушений – таких, как депрессия, деменция, повышенная тревожность.

Личный вклад автора

Автор непосредственно планировал и непосредственно участвовал во всех этапах выполнения диссертационного исследования: научного и информационного поиска, анализа данных литературы, составлении плана диссертационной работы, в выборе методов, клинико-нейропсихологическом обследовании и анкетировании пациентов, сборе генетического материала, выделении и генотипировании ДНК. Автором предложена идея и создан дизайн мобильного приложения «Паркинсон». Полученные в ходе клинико-лабораторного исследования цифровые данные статистически обработаны и интерпретированы автором самостоятельно. Автор самостоятельно или в соавторстве подготовил материалы к публикациям в рецензируемых журналах по диссертационной работе.

Содержание диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционной форме на 326 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, а также приложения, иллюстрирована 47 рисунками и 102 таблицами и приложением. Перечень используемой литературы включает 530 источников, в том числе 31 отечественный и 499 зарубежных.

Во введении автор дает общую характеристику проблемы и доказывает актуальность изучаемой проблемы, обосновывает цель. Сформулированные задачи отражают суть исследования. Основные положения диссертационного исследования соответствуют названию работы, поставленным цели и задачам, характеризуют новизну и практическую значимость научной работы.

В первой главе проводится детальный обзор литературных данных по изучаемой проблеме. Освещены проблемы этиологии и патогенеза, классификации и клинических проявлений болезни Паркинсона. Обзор литературы включает достаточной полноты описание роли полиморфных маркеров генов дофаминергической и серотонинергической систем в развитии различных психоневрологических синдромов и заболеваний, в т.ч. БП. При этом отмечаются недостаточно изученные аспекты проблемы и обосновывается актуальность и необходимость настоящего исследования. В целом, литературный обзор написан хорошим языком и свидетельствует о глубокой проработке научной проблемы.

Во второй главе изложены программа, материалы и методы исследования. Дизайн исследования включает в себя последовательное углубленное клиническое, нейропсихологическое и молекулярно-генетическое исследование пациентов с БП и здоровых лиц. Подробно изложены методы статистической обработки, автор убедительно демонстрирует владение всеми изложенными методами.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований, состоит из пяти частей. В целом, эта глава построена не совсем традиционно: наряду с результатами собственных исследований автор приводит сведения из литературы, проводит сравнительный анализ и обсуждение полученных данных.

В первой части 3 главы автор рассматривает общую клиническую характеристику пациентов с БП, включая средний возраст пациентов и возраст дебюта заболевания, симптомы манифестации, клинические формы и степень тяжести БП, а также степень двигательных нарушений и уровень повседневной активности. Указанные клинические характеристики рассматриваются как в общей выборке пациентов, так и в выборках, разделенных по полу и этнической принадлежности.

Во 2 части автор приводит результаты нейропсихологического исследования пациентов с БП. Установлены корреляции когнитивных

расстройств, инсомнии, депрессии и повышенной тревожности как с отдельными клиническими характеристиками, рассмотренными выше, так и между собой. В итоге выделены клинические предикторы развития данных нейропсихологических нарушений при БП.

Третью и четвертую части главы 3 диссертант посвящает молекулярно-генетическому исследованию – поиску возможных ассоциаций полиморфных вариантов генов дофаминергической и серотонинергической систем с развитием как заболевания в целом, так и отдельных его клинических (форма и возраст манифестации) и нейропсихологических характеристик. Выявлены межпопуляционные и гендерные различия в распределении частот аллелей и генотипов по 12 локусам из 16 в трех основных этнических группах РБ (у башкир, русских и татар). Установлены этноспецифические генетические факторы риска и протективные факторы в отношении развития БП в целом и отдельных ее клинических характеристик по 8 локусам из 16 исследованных. Проведен мета-анализ выборок трех этнических групп, благодаря которому выявлены генетические факторы риска развития заболевания независимо от этнической принадлежности. Эти главы являются ключевыми в диссертации, получены важные результаты для науки и практики.

В пятой части главы 3 диссертант описывает разработанное им мобильное приложение «Паркинсон», помогающее врачу регулярно определять наличие как двигательных (леводопаиндуцированных дискинезий и моторных флуктуаций), так и немоторных расстройств (депрессии, нарушений ночного сна, общего психического состояния), почти всегда возникающих на разных стадиях заболевания. Установленный в приложение будильник-напоминание увеличивает приверженность пациентов к лечению, что особенно важно с учетом сложных схем дофаминергической терапии на развернутых стадиях заболевания. Эта программа не имеет аналогов на российском уровне, что еще раз подчеркивает новизну работы.

Заключение написано подробно – 12 страниц, в нем традиционно обсуждены полученные результаты и имеющиеся литературные данные по

данной проблеме. Выводы логичны, полностью соответствуют поставленным задачам и отражают результаты работы. Практические рекомендации по диагностике и лечебной тактике в отношении пациентов с болезнью Паркинсона с различными нейропсихологическими расстройствами с учетом половой и этнической принадлежности конкретны, актуальны и имеют значение в повседневной практике неврологов. Список литературы представлен в соответствии со стандартами Минобрнауки РФ и содержит перечень из 31 отечественных и 499 зарубежных источников.

Представленную работу можно охарактеризовать как хорошо спланированное, логически продуманное, оригинальное исследование, которое выполнено на современном научном и методическом уровне, получены важные для неврологии и медицинской генетики результаты. Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Полученные данные внедрены в практику и используются в работе нескольких учреждений: Республиканского кабинета болезни Паркинсона на базе поликлиники ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, в Республиканском консультативно-диагностическом центре экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии ООО «Национальный медицинский холдинг «МЕДСТАНДАРТ».

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

Основные положения диссертации полностью опубликованы в 21 работе автора (в том числе 6 в журналах из перечня ВАК Минобрнауки РФ). Промежуточные материалы доложены на региональных, всероссийских и международных конференциях, симпозиумах и съездах.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Ахмадеевой Г.Н. соответствует основным положениям диссертации: в нем отражены актуальность и степень

разработанности темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость и лаконично изложена основная информация, описанная в диссертации.

Замечания

В процессе оппонирования данной диссертационной работы возникло несколько вопросов и замечаний:

Работа выполнена на выборке пациентов с БП и контрольной выборке здоровых индивидов различных национальностей из РБ, однако несмотря на то, что авторы сами в актуальности говорят о генетической гетерогенности и этноспецифичности и популяционных особенностях распределения частот аллелей генов, ни в названии, ни в задачах, ни в выводах Республика Башкортостан не упоминается.

Удивление также вызвало то, что в анализ ассоциации сочетаний полиморфных вариантов генов системы метаболизма дофамина и серотонина с болезнью Паркинсона не включены пациенты башкирской национальности.

Однако вопросы и замечания не носят принципиальный характер и не снижают качества выполненной работы и обоснованности полученных данных.

Заключение

Диссертационная работа Ахмадеевой Гульнары Наилевны на тему «Роль генов системы метаболизма моноаминов в развитии заболевания и нейропсихологических нарушений при болезни Паркинсона» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача по совершенствованию диагностики и лечения определенных нейропсихологических нарушений у пациентов с БП.

В целом, диссертационная работа Ахмадеевой Гульнары Наилевны «Роль генов системы метаболизма моноаминов в развитии заболевания и нейропсихологических нарушений при болезни Паркинсона», полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых

степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №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.

Зинченко Рена Абульфазовна
д.м.н., профессор, заместитель директора
по научно-клинической работе,
заведующая лабораторией генетической
эпидемиологии Федерального
государственного бюджетного научного учреждения
«Медико-генетический научный центр»

115478, г. Москва, ул. Москворечье, д.1
тел.: +7(499) 324-12-24
e-mail: renazinchenko@mail.ru

Даю согласие на сбор, обработку и хранение
персональных данных

Зинченко Р.А.

Подпись, ученую степень, ученое звание
д.м.н., профессора Зинченко Р.А. заверяю
ученый секретарь Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Медико-генетический научный центр» к.м.

Воронина Е.С.

05.09.2017