



«УТВЕРЖДАЮ»

директор ФГБНУ НЦН,

а.

ПИРАДОВ

_____ 2018 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»

Диссертация «Первичный паркинсонизм: молекулярно-генетический анализ, биомаркеры, продромальная стадия» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии», в 5 неврологическом отделении.

В период подготовки диссертации соискатель Федотова Екатерина Юрьевна работала в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» в должности старшего научного сотрудника 5 неврологического отделения.

В 2006 году окончила факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова по специальности «Лечебное дело» с отличием. С 2006 по 2008 год обучалась в ординатуре по специальности «Неврология» в Учреждении Российской академии медицинских наук «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук. С 2008 по 2010 год обучалась в очной аспирантуре в Учреждении Российской академии медицинских наук «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук. В 2010 году под руководством д.м.н., профессора Иллариошкина С.Н. и дк.м.н. Чечеткина А.О. защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Транскраниальная сонография в диагностике болезни Паркинсона». Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2010 году в Учреждении Российской академии медицинских наук «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук.

Научный консультант:

Иллариошкин Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы обусловлена тем, что паркинсонизм относится к числу наиболее значимых проблем клинической неврологии – как в силу высокой распространенности в популяциях мира, так и вследствие значительной инвалидизации пациентов. В последние годы значительно расширился список генов, ассоциированных с развитием первичного паркинсонизма. Все более сложными и технологичными становятся методы ДНК-скрининга, направленные на установление «конечного» молекулярно-генетического диагноза. С появлением нового инструмента ДНК-диагностики – секвенирования нового поколения – стало возможным исследовать одновременно сотни и тысячи генов, однако диагностический потенциал этого вида ДНК-тестирования при болезни Паркинсона и других формах паркинсонизма требует дальнейшего изучения. До сих пор остаются спорными нозологические границы между определенными фенотипическими вариантами первичного и атипичного паркинсонизма, что определяет необходимость более широкого внедрения в данную область неврологии новейших объективных лабораторно-инструментальных методов исследования. Весьма актуальной задачей признается идентификация маркеров патологического процесса при болезни Паркинсона, характера его течения и прогноза, а также риска развития заболевания. Практически все биомаркеры рассматриваются на предмет их использования в диагностике ранних и доmotorных стадий заболеваний. Считается, что нейродегенеративный процесс при болезни Паркинсона начинается за несколько лет и даже десятилетий до начала моторных проявлений, лежащих в основе постановки диагноза. В связи с этим значительный интерес в последние годы вызывает разработка подходов к ранней диагностике «скрытой» (продромальной) фазы заболевания, которая является наиболее перспективной с точки зрения возможностей реализации нейропротективных стратегий и превентивной терапии у пациентов. Изучение продромальных маркеров позволяет также исследовать патогенез заболевания, его стадийность и механизмы нейропластичности на ранних этапах развивающейся патологии. В мире инициировано несколько исследований по поиску оптимальной комбинации биомаркеров продромальной стадии – как на выборках общей популяции, так и на «обогащенных» выборках, состоящих из лиц с уже выявленным фактором риска/продромальным

маркером заболевания. Создание и совершенствование алгоритмов диагностики первичного паркинсонизма на продромальной стадии признается сегодня одним из наиболее актуальных вызовов, стоящих перед неврологией.

Связь темы с планом научных исследований центра: диссертационная работа Федотовой Е.Ю. выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБНУ НЦН в рамках тем научно-исследовательских работ 5 неврологического отделения №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 были проведены полный клинический осмотр каждого участника исследования. Самостоятельно проведены последующая обработка и анализ полученных данных. 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 молекулярно-генетических, нейрофизиологических, нейровизуализационных и клинических методов исследования, применением адекватных, в соответствие с поставленными задачами, методов статистического анализа.

Научная новизна полученных результатов. В работе впервые в российской популяции на сплошной невыборочной серии пациентов с первичным паркинсонизмом оценен спектр мутаций в большом числе генов моногенных форм болезни Паркинсона. Впервые для изученной популяции представлены клинические описания случаев носительства мутаций в генах *SNCA* и *PINK1*, детально исследованы фенотипические особенности носительства трех основных мутаций в гене *GBA*. Впервые в российской популяции определены ассоциативные связи болезни Паркинсона с микросателлитными повторами в генах *SNCA*, *ATXN2*, *FMR1* и др., для некоторых из ассоциированных полиморфизмов выделены характерные клинические паттерны. Проведено репликативное исследование генетических связей болезни Паркинсона с эссенциальным тремором (патогенетически и фенотипически близким заболеванием), которое не подтвердило ассоциации с полиморфизмами генов *LINGO1* и *LINGO2*. Изучен широкий спектр генов при синдромах атипичного паркинсонизма, при этом подтверждена роль гаплотипа H1 гена *MAPT* в развитии прогрессирующего надъядерного паралича и кортико-базального

синдрома. Приведено первое в российской популяции описание носительства мутаций *SNCA* при фенотипе мультисистемной атрофии и случай носительства мутации *MAPT* с клиническими проявлениями в виде первичной прогрессирующей апраксии речи. Впервые подробно исследован характер нарушения цветовосприятия при болезни Паркинсона с помощью цветовых зрительных вызванных потенциалов при различных контрастных паттернах. Изучена связь нарушения цветовосприятия с рядом клинических характеристик. Уточнены структурные изменения сетчатки при болезни Паркинсона и их диагностическая значимость при данном заболевании. Подтверждена стабильность площади гиперэхогенности черной субстанции на этапе моторных нарушений болезни Паркинсона. Подробно изучены встречаемость и взаимосвязь продромальных маркеров (выявляемых при исследовании цветовых вызванных потенциалах, оптической когерентной томографии, саккадометрии, ольфактометрии) у здоровых лиц с в отобранной группе с факторами риска болезни Паркинсона – гиперэхогенностью черной субстанции и/или паркинсоническими мутациями. В группе риска у лиц с предположительно продромальной стадией болезни Паркинсона установлена бóльшая частота встречаемости гипосмии, выявлена связь депрессии с умеренной паркинсонической симптоматикой и с расстройством поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз, показана связь патологического истончения сетчатки с удлинённой латентностью P100 на зелено-черный цветовой паттерн. Показано накопление продромальных маркеров с возрастом, в том числе при динамическом наблюдении группы риска.

Практическая значимость. Установлены наиболее часто встречающиеся мутации при болезни Паркинсона в российской популяции, первоочередное исследование которых должно служить основой для проведения ДНК-диагностики. Определены фенотипические особенности, характерные для носительства исследованных мутаций/полиморфизмов, что также помогает в выборе последовательности процедур ДНК-анализа. Показано, что некоторые фенотипы атипичного паркинсонизма могут иметь общую генетическую природу со случаями первичного паркинсонизма. Разработанная диагностическая панель для секвенирования нового поколения, включающая 300 генов, может использоваться для определения молекулярного диагноза наиболее сложных случаев паркинсонизма, особенно ранних и семейных форм, а также при комплексных и «смежных» фенотипах заболевания. Для первичного паркинсонизма показана важность рассмотрения не только патогенных вариантов, но и вариантов с неопределённой значимостью при поиске каузальных мутаций. Обоснована возможность использования цветовых зрительных вызванных потенциалов с целью диагностики зрительной дисфункции при болезни

Паркинсона, особенно до лечения противопаркинсоническими препаратами. Приведены и рассчитаны разграничительные значения для используемых методов биомаркерной диагностики болезни Паркинсона: транскраниальной сонографии, ольфактометрии, цветовых зрительных потенциалов, оптической когерентной томографии, саккадометрии. При ранжировании методов высокая диагностическая информативности подтверждена для транскраниальной сонографии и ольфактометрии. Показана принципиальная возможность выявления лиц с высоким риском болезни Паркинсона, имеющих большее количество продромальных маркеров, среди клинически здоровых индивидуумов с гиперэхогенностью черной субстанции и носительством паркинсонических мутаций. Накопление продромальных патологических маркеров во времени подчеркивает важность динамического наблюдения за отобранной группой риска и является основой для диагностики продромальной стадии болезни Паркинсона.

Ценность научных работ соискателя: значение работы состоит в том, что ее результаты позволяют уточнить молекулярно-генетические аспекты и патогенетические механизмы первичного паркинсонизма, в том числе, в сравнении с атипичными формами. В результате исследования выявлены значимые биомаркеры заболевания в первую очередь из числа нейровизуализационных и нейрофизиологических. Разработаны подходы для выявления группы риска развития болезни Паркинсона.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов: по теме диссертации опубликовано 57 научных работ, в том числе 14 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для размещения научных публикаций:

1. Федотова Е.Ю. Гены *ATXN2* и *C9ORF72* как универсальные факторы развития различных нейродегенеративных заболеваний / Е.Ю. Федотова, Н.Ю. Абрамычева, А.А. Мороз, С.А. Ключников, Е.В. Лысогорская, М.Н.Захарова, С.Л. Тимербаева, С.Н. Иллариошкин // Неврологический журнал. - 2016. - Т. 21. - № 6. - С. 323-329.
2. Абрамычева Н.Ю. Новый подход к молекулярно-генетическому скринингу у пациентов с болезнью Паркинсона / Н.Ю. Абрамычева, Е.Ю. Федотова, М.С. Степанова, С.Л. Тимербаева, С.Н. Иллариошкин // Неврологический журнал. - 2016. - Т. 21. - № 10. - С. 13-16.
3. Федотова Е.Ю. Идентификация лиц в латентной стадии болезни Паркинсона (исследование ПАРКИНЛАР): первые результаты и оптимизация алгоритма / Е.Ю. Федотова, А.О. Чечеткин, Н.Ю. Абрамычева, Л.А. Чигалейчик, Б.Х. Базиян, Т.А. Пономарева, Н.С. Алексеева, П.А. Федин, М.А. Кравченко, Ю.Я. Варакин, И.А. Иванова-Смоленская, С.Н. Иллариошкин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2015. - Т. 115. - № 6. - С. 4-11.

4. Abramychева N.Yu An Original Target Genetic Panel to Diagnose Neurodegenerative Diseases on the basis of Next-Generation Sequencing: First Experience / N.Yu. Abramychева, E.Yu. Fedotova, S.A. Klyushnikov, V.V. Ustinova, V.E. Kunetsky, M.S. Stepanova, S.L. Timerbaeva, Ya I. Alekseev, S.N. Illarioshkin // Современные технологии в медицине. - 2016. - Т. 8. - № 4. - С. 185-190.
5. Абрамычева Н.Ю. Мутации в гене *GBA* при болезни Паркинсона / Н.Ю. Абрамычева, Е.Ю. Федотова, Г.Х. Багыева, С.А. Ключников, И.А. Иванова-Смоленская, С.Н. Иллариошкин // Медицинская генетика. - 2011. - № 5. - С. 22-26.
6. Иллариошкин С.Н. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса / С.Н. Иллариошкин, А.Г. Власенко, Е.Ю. Федотова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2013. - Т. 7. - №2. - С. 39-50.
7. Филатова Е.В. Анализ мутаций у пациентов с предполагаемой аутосомно-доминантной формой болезни Паркинсона / Е.В. Филатова, А.Х. Алиева, М.И. Шадрина, М.В. Шульская, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин, С.А. Лимборская, П.А. Сломинский // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. - 2014. - № 1. - С. 3-4.
8. Иллариошкин С.Н. Транскраниальная сонография в диагностике паркинсонизма / С.Н. Иллариошкин, Е.Ю. Федотова, А.О. Чечеткин // Современные технологии в медицине. - 2013. - № 10. - С. 49-54.
9. Ганькина О.А. Особенности течения болезни Паркинсона при гетерозиготном носительстве мутаций в гене глюкоцереброзидазы А / О.А. Ганькина, Е.Е. Васенина, О.С. Левин, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2016. - Т. 116. - № 6. - С. 71-76.
10. Алексеева Н.С. Нарушение обоняния при болезни Паркинсона / Н.С. Алексеева, С.Н. Иллариошкин, Т.А. Пономарева, Е.Ю. Федотова, И.А. Иванова-Смоленская // Неврологический журнал. - 2012. - № 1. - С. 10-14.
11. Федотова Е.Ю. Возможности транскраниальной сонографии в диагностике экстрапирамидных заболеваний / Е.Ю. Федотова, А.О. Чечеткин, С.Н. Иллариошкин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2010. - № 4. - С. 43- 50.
12. Федотова Е.Ю. Транскраниальная сонография при болезни Паркинсона / Е.Ю. Федотова, А.О. Чечеткин, М.И. Шадрина, П.А. Сломинский, И.А. Иванова-Смоленская, С.Н. Иллариошкин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2011. - № 1. - С. 49-55.
13. Федотова Е.Ю. Комбинированный препарат сталево при болезни Паркинсона: 5-летний опыт непрерывной дофаминергической стимуляции / Е.Ю. Федотова, А.В.

Карабанов, В.В. Полещук, Е.В. Полевая, А.Ф. Мир-Касимов, Т.Б. Загоровская, И.А. Иванова-Смоленская, С.Н. Иллариошкин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2012. - № 5. - С. 50-55.

14. Федотова Е.Ю. Болезнь Паркинсона и подходы к ее лечению / Е.Ю. Федотова, Е.О. Иванова // Лечащий врач. - 2017. - № 5. - С. 33-39.

Соответствие содержания диссертации специальности, по которой 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.

Диссертационная работа **Федотовой Екатерины Юрьевны «Первичный паркинсонизм: молекулярно-генетический анализ, биомаркеры, продромальная стадия»** рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Заключение принято на расширенном заседании научных сотрудников 1, 2, 3, 5, 6 неврологических отделений, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии и уродинамики, отделения лучевой диагностики, лаборатории клинической нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» 4 июня 2018 года.

На заседании присутствовало 54 человека. Результаты голосования: «за» – 54 человек, «против» – нет, «воздержались» – нет, протокол №5 от 04 июня 2018 года.

Председатель заседания:
Заведующая 6-м неврологическим отделением,
доктор медицинских наук

М.Н.Захарова

Подпись доктора медицинских наук М.Н.Захаров

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН,
кандидат медицинских наук

Н. Евдокименко

