

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Е.А. Катунинной 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

Данная научная работа посвящена одной из актуальных проблем неврологии – изучению молекулярно-генетических основ развития эмоциональных и когнитивных нарушений при болезни Паркинсона. В настоящее время хорошо известно, что немоторные расстройства – такие, как депрессия, повышенная тревожность, когнитивные нарушения – имеют огромное влияние и во многом определяют качество жизни пациентов и их родственников. В работе Ахмадеевой Гульнары Наилевны акцент сделан именно на нейропсихологических проявлениях болезни Паркинсона - их частоте, клинической структуре и различных факторах риска, в частности, мало изученной молекулярно-генетической основе: ассоциации с полиморфными вариантами генов дофаминергической и серотонинергической систем. Многонациональный состав населения республики позволил провести сравнение основных этнических групп.

Цель исследования состояла в проведении поиска ассоциаций полиморфных генов дофаминергической и серотонинергической систем с развитием и клиническими особенностями болезни Паркинсона, в выявлении клинико-генетических факторов риска развития нейропсихологических расстройств у пациентов с этим заболеванием. Учитывая поставленную цель и значимость научных и практических задач, решаемых в диссертации, данное научное исследование является высоко актуальным.

Достоверность и новизна результатов работы

В данной работе выявлены клинические факторы риска развития когнитивных нарушений, расстройств ночного сна, депрессии и тревожности при болезни Паркинсона в зависимости от этнической и гендерной принадлежности. Впервые определены генетические маркеры риска развития указанных выше нейропсихологических нарушений и некоторых клинических характеристик заболевания (клиническая форма, возраст манифестации). Разработанное мобильное приложение «Паркинсон» позволит регулярно контролировать клиническое состояние пациентов (даже дистанционно) и оценивать их нейропсихологический статус для своевременной медикаментозной коррекции.

Полученные результаты и выводы достоверны, что определяется количеством исследованных пациентов, четкой формулировкой цели и задач, применением актуальных неврологических опросников и шкал. Используемые автором методы исследования и статистического анализа полученных данных свидетельствуют о высоком уровне проведенной работы, достоверности результатов и выводов, полученных в диссертации.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты данного исследования имеют важное значение для понимания молекулярно-генетических процессов развития как отдельных нейропсихологических особенностей (депрессии, деменции, тревоги), так и заболевания в целом. В работе описаны практически все этапы метаболизма дофамина и серотонина, приведены гены основных метаболитов и их полиморфные варианты, дан широкий обзор литературы с клинко-генетическим сопоставлением различных психоневрологических расстройств. Выявление этноспецифических клинических и генетических факторов риска развития болезни Паркинсона и ее клинко-нейропсихологических характеристик дает возможность раннего выявления пациентов с высоким риском развития депрессии и деменции. Несомненно, это позволит своевременно корректировать терапию с назначением

антидепрессантов и противодоментных препаратов и, тем самым, улучшить качество жизни пациентов и их родственников.

Мобильное приложение, предназначенное для определения динамики двигательных и недвигательных нарушений, позволит оптимизировать ведение таких сложных пациентов, как пациенты с болезнью Паркинсона.

Содержание диссертации

Работа изложена на 326 страницах машинописного текста, содержит 47 рисунков, 102 таблиц и приложения и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, насчитывающего 530 источников (в том числе 31 отечественный и 499 зарубежных), а также 21 работу, опубликованную автором по теме диссертации, из них 6 статей в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России, и 1 в печати.

Во «Введении» автором отражено общее состояние проблемы, которой посвящена данная диссертационная работа, формулирует цель и задачи, представляет научную новизну и практическую значимость, подтверждающие значимость проведенного исследования.

Глава «Обзор литературы» написана хорошим литературным языком и детально структурирована. В первой подглаве проводится клинко-эпидемиологическая характеристика заболевания: описаны этиология и патогенез, классификация и клинические проявления болезни Паркинсона. Вторая подглава посвящена проблеме нейропсихологических нарушений при заболевании (когнитивные расстройства, инсомния, депрессия и повышенная тревожность). В третьей подглаве описана роль полиморфных вариантов генов дофаминергической и серотонинергической систем в развитии психоневрологических синдромов и болезни Паркинсона. Автором указаны и проанализированы как уже известные, так и самые последние (с точки зрения времени публикации) источники, включая 2015-2016 гг. глава

свидетельствует, что автор глубоко проработал изучаемую тему и обоснованно сформулировал цель и задачи проведенного исследования.

Во второй главе «Материалы, методология и методы исследования» детально описан дизайн исследования. В исследование приняли участие 322 пациента с болезнью Паркинсона, при этом дополнительно было проанализировано 376 образцов ДНК пациентов (с краткими анамнестическими данными) – всего 698 человек. В качестве контрольной группы выступило 755 здоровых добровольцев. Было проведено комплексное клиническое, нейропсихологическое и молекулярно-генетическое исследование пациентов с БП и здоровых лиц. Для статистического анализа применялись пакеты программ PLINK 1.07; WinPepi v.11.32; APSampler 3.6.1; SPSS v.13.0.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований и состоит из пяти подглав. В первой подглаве автор приводит общую клиничко-неврологическую характеристику исследованных пациентов, разделенных по полу и этнической принадлежности. Во второй подглаве описаны результаты нейропсихологического исследования; проанализирована связь между развитием когнитивных нарушений, инсомнии, депрессии, тревожности и определенными клиническими характеристиками заболевания. Выделены клинические факторы развития данных нейропсихологических расстройств при болезни Паркинсона.

Третья и четвертая подглавы диссертационной работы посвящены молекулярно-генетическому исследованию, а именно поиску возможных ассоциаций полиморфных вариантов генов дофаминергической и серотонинергической систем с развитием болезни Паркинсона и её клиничко-нейропсихологических характеристик. Эти подглавы являются, по сути, главной частью представленной работы. В виде наглядных рисунков и таблиц результаты становятся понятными и очевидными. Результаты исследования подкреплены полноценной статистической обработкой, что не вызывает сомнений в достоверности полученных данных, на основе которых

будут сделаны последующие выводы. Межпопуляционные различия в распределении частот аллелей и генотипов выявлены по двенадцати локусам, этноспецифические генетические маркеры риска развития заболевания - по восьми локусам из шестнадцати в трех этнических группах (башкир, русских и татар).

В пятой подглаве третьей главы диссертант описывает разработанное им мобильное приложение «Паркинсон». Мобильное приложение позволяет оценить наличие и выраженность двигательных расстройств в течение суток, а также уровень имеющейся депрессии, нарушений ночного сна, общего психического состояния.

В главе «Заключение» очень подробно написано обсуждение полученных результатов и сопоставление с уже имеющимися литературными данными. Работа заканчивается выводами и практическими результатами, в которых отражена основная суть диссертации. Выводы сформулированы четко и логично, отражают результаты работы и полностью соответствуют поставленным задачам.

Все вышесказанное позволяет сделать вывод о высоком методическом уровне и завершенности диссертационной работы в целом.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

По материалам диссертации опубликовано 21 печатная работа, в т.ч. 6 в изданиях, рекомендуемых ВАК, и 1 в печати.

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 кратко изложена основная информация, описанная в диссертации.

Замечания

Принципиальных замечаний к выполненной работе нет. Работа выполнена на высоком методическом уровне, на большом контингенте больных. Полученные результаты обработаны с помощью современных статистических методов.

Вместе с тем, есть некоторые замечания:

1. использованная автором шкала для оценки когнитивных расстройств (тест для оценки психического состояния - MMSE) не специфична для болезни Паркинсона и не пригодна для оценки умеренного когнитивного дефицита. Выделение подгрупп пациентов по степени тяжести когнитивного дефицита с легкими и умеренными когнитивными нарушениями на основании этой шкалы не корректно;
2. для оценки депрессии и тревоги, на мой взгляд, необходимо было использовать не только шкалы-самоопросники (шкала Бека, шкала Спилберга), но и клинические шкалы, заполняемые непосредственно врачом, что повысило бы объективность оценки, особенно у больных с когнитивной дисфункцией;
3. формулировка выводов по оценке факторов риска на развитие депрессии, тревоги, когнитивных расстройств, инсомнии не совсем корректна, так как вклад различных факторов и их спектр меняется в зависимости от стадии заболевания. Такая оценка проведена не была;
4. по результатам диссертационной работы было сделано 8 выводов. Часть из них могла быть объединена. Есть несоответствие порядка поставленных задач и сделанных выводов.

Высказанные замечания не снижают ценности, проведенной автором, работы.

Заключение

Представленная к апробации диссертационная работа Ахмадеевой Гульнары Наилевны на тему «Роль генов системы метаболизма моноаминов в развитии заболевания и нейропсихологических нарушений при болезни

Паркинсона», выполненная под руководством д.м.н., проф. Магжанова Р.В. и д.б.н., проф. Хидиятовой И.М., 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 болезнью Паркинсона.

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.

Катунина Елена Анатольевна
д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии
и медицинской генетики лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел. +7(495)-434-84-64
E-mail: rsmu@rsmu.ru
Даю согласие на сбор, обработку и хранение
персональных данных

Подпись д.м.н., доцента Е.А. Катуниной заверяю.
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава
России

Д.м.н., доцент

« 20 » июля 2017



О.Ю. Милушкина