

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной и инновационной работе  
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,

их наук, профессор

И.Г. Мустафин

2019 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Нужного Евгения Петровича «Клинико-генетическая характеристика аутосомно-рецессивных атаксий у пациентов взрослого возраста», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

### АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ

Синдром атаксии часто встречается в клинической практике и может наблюдаться при широком спектре заболеваний нервной системы. Особые трудности представляет дифференциальная диагностика при спорадических случаях атаксий нейродегенеративной природы. Данные заболевания чаще дебютируют в молодом трудоспособном возрасте и характеризуется неуклонно прогрессирующим течением, что обуславливает их социальную значимость. Аутосомно-рецессивные атаксии (АРА) встречаются с частотой 3–6 на 100000 в различных популяциях, однако их диагностика затруднена из-за высокого уровня клинической и генетической гетерогенности данной нозологической группы, большого числа спорадических случаев и недостаточной осведомленности практикующих неврологов и клинических генетиков об этих заболеваниях. До настоящего времени группа АРА не была подробно исследована в России. Отсутствуют работы, которые бы описывали спектр наиболее частых нозологий и мутаций, нейрофизиологические и нейровизуализационные особенности АРА. В последнее десятилетие изучение сложных групп заболеваний, к которым относятся АРА, изменилось в связи с внедрением в клиническую практику методов массового параллельного секвенирования (MPS), позволяющих

одновременно исследовать большое число интересующих генов или даже всего экзоса/генома, однако в России подобные исследования АРА ранее не проводились. Кроме того, существует ряд форм АРА, для которых разработаны эффективные методы патогенетической терапии, что диктует необходимость их своевременной диагностики. Учитывая значительную гетерогенность синдрома атаксии у взрослых, высокий клинический полиморфизм и наличие «перекрывающихся» и атипичных вариантов АРА, актуальность темы диссертационной работы Нужного Е.П. не вызывает сомнений.

### **ОБЪЕМ И СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста, включает 19 таблиц и 22 рисунка. Работа состоит из оглавления, введения, обзора литературы, материалов, методологии и методов исследования (с подглавами, посвященными описанию общего дизайна исследования, молекулярно-генетических и статистических методов), результатов исследования (изложены общие результаты реализации диагностического алгоритма, а также подглавы с описанием отдельных нозологических форм АРА), обсуждение, выводы и практические рекомендации, список литературы, приложения. Библиографический указатель содержит 36 отечественных и 176 зарубежных источников литературы, а также 12 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

Работа написана хорошим научным языком с последовательным и логичным изложением материала. Оформление диссертации соответствует требованиям, установленным Министерством образования и науки Российской Федерации. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

### **СВЯЗЬ ТЕМЫ С ПЛАНАМИ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ОТРАСЛЕЙ НАУКИ И НАРОДНОГО ХОЗЯЙСТВА**

Диссертационная работа Нужного Е.П. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБНУ «Научный центр неврологии».

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-генетический анализ аутосомно-рецессивных атаксий в российских семьях у пациентов взрослого возраста, оценка частоты встречаемости отдельных форм этих заболеваний и разработка алгоритмов их молекулярно-генетической диагностики с использованием технологии массового параллельного секвенирования.

## НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Впервые в России была изучена репрезентативная невыборочная группа пациентов взрослого возраста с АРА с использованием современных методов молекулярно-генетической диагностики, включая технологии массового параллельного секвенирования (MPS). Определен нозологический спектр этих заболеваний, выявлена высокая распространенность митохондриальных атаксий (болезнь Фридрейха и *POLG*-ассоциированные атаксии) — 32,9% пациентов среди всех подтвержденных случаев АРА. Использование современных генетических подходов позволило установить молекулярный диагноз в 40% исследованных пациентов, что соответствует мировым данным. Изучены репрезентативные группы пациентов с болезнью Фридрейха, *POLG*-ассоциированными атаксиями (преимущественно синдромом SANDO) и атаксиями с нарушением репарации ДНК (атаксия-телеангиэктазия и атаксии с окуломоторной апраксией 1-го и 2-го типов). Впервые описаны наиболее характерные клинические проявления и особенности фенотипов в российских семьях: преобладание классического полиорганного варианта болезни Фридрейха, атипичные «мягкие» формы атаксии-телеангиэктазии, выявлены клинические и нейровизуализационные особенности синдрома SANDO (симметричные гиперинтенсивные очаги в полушариях мозжечка, стволе мозга и таламусах), 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-го типа, синдром MEMSA, *PNPLA6*-ассоциированные атаксии (синдром Буше-Нойхаузера и синдром Гордона Холмса), *SCAR10* и *SCAR16*, нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге 2В типа и ювенильная форма болезни Краббе. В исследовании показаны наиболее характерные фенотипы основных форм АРА, встречающиеся в России, а также высокая частота атипичных форм АТ (без телеангиэктазий и признаков иммунодефицита, с незначительно повышенным уровнем альфа-фетопротеина). Впервые в России на основе использования современных методов молекулярно-генетической диагностики представлена подробная клинико-генетическая характеристика АРА и разработан комплексный диагностический алгоритм на основе клинических проявлений, данных электромиографии, нейровизуализации и биохимических показателей.

### **ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Проведенное диссертационное исследование позволило определить нозологический спектр АРА в российских семьях у пациентов взрослого возраста, что может облегчить планирование ДНК-диагностики. Разработан комплексный алгоритм диагностики АРА, основанный на клинической картине заболевания, данных лабораторных и инструментальных методов исследования. Показана целесообразность проведения ДНК-диагностики наиболее частых аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксий, связанных с экспансией микросателлитных повторов, перед проведением массового параллельного секвенирования при анализе спорадических случаев дегенеративных атаксий. Показано, что использование таргетной мультигенной MPS панели позволяет оптимизировать и упростить диагностический поиск при обследовании пациентов с АРА. Результаты исследования позволили очертить оптимальный перечень генов и связанных с ними групп заболеваний для включения в

диагностические MPS-панели при обследовании широкого круга пациентов с подозрением на АРА.

## **ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе, доказывается достаточным объемом группы обследованных пациентов, использованием в работе современных методов исследования (включая клинические шкалы, МРТ-исследование, нейрофизиологические и молекулярно-генетические методы), применением адекватных методов статистического анализа полученных результатов. Выводы и практические рекомендации полностью основаны на результатах проведенных исследований, логично вытекают из материалов диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

## **ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА**

Автору принадлежит определяющая роль в постановке цели и задач исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Проанализировано 36 отечественных и 176 зарубежных источников литературы. Самостоятельно были проведены все этапы клинического осмотра, интерпретация нейрофизиологических и нейровизуализационных данных, ДНК-диагностика болезни Фридрейха, а также анализ данных MPS, в том числе с использованием специализированных программ и баз данных. Самостоятельно автором были проведены статистическая обработка и анализ полученных результатов. Подготовлены статьи с их последующей публикацией в научных журналах.

## **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

Результаты диссертационной работы Нужного Е.П. могут быть использованы в практической и научно-исследовательской работе неврологов и медицинских генетиков неврологических клиник и научно-исследовательских

центров, а также при проведении дальнейших научных исследований в области изучения нозологического спектра наследственных атаксий в различных популяциях.

### **ПОЛНОТА ИЗЛОЖЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТАХ**

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 7 в журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

### **ЗАМЕЧАНИЯ**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Нужного Евгения Петровича «Клинико-генетическая характеристика аутосомно-рецессивных атаксий у пациентов взрослого возраста», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни, выполненная под руководством члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора С.Н. Иллариошкина, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – изучение генетического разнообразия, нейрофизиологических и нейровизуализационных характеристик аутосомно-рецессивных атаксий в российских семьях, что имеет существенное значение для неврологии.

Диссертация Нужного Евгения Петровича по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертационным

работам на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на заседании сотрудников кафедры неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, протокол № \_102\_ от 7.10.2019 г.

Заведующий кафедрой неврологии и реабилитации  
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,  
доктор медицинский наук, профессор

\_\_\_ Э.И. Богданов

Даю согласие на сбор, обработку  
и хранение персональных данных

\_\_\_ Э.И. Богданов

Подпись доктора медицинских наук, профессора Б

\_\_\_ заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

\_\_\_ О.Р. Радченко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49  
Тел. 8(843)236-06-52, e-mail: rektor@kgmu.kcn.ru  
Web-сайт: <https://kazan-gmu.ru>