

Отзыв

на автореферат диссертационной работы Андреева Максима Николаевича на тему «Мультисистемная атрофия: фенотипический спектр и молекулярные биомаркеры», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. – Генетика

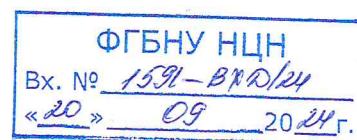
Диссертационное исследование М.Н. Андреева посвящено изучению клинических и молекулярно-генетических особенностей мультисистемной атрофии (МСА) у российских пациентов. МСА относится к синуклеинопатиям, является редкой патологией со сложной диагностикой. В настоящее время выделяют 2 клинически различающихся типа МСА, тем не менее, клинический полиморфизм заболевания затрудняет постановку правильного диагноза, большое количество случаев данной патологии диагностируется ошибочно; становится очевидной необходимость пересмотра существующих критериев. Выявлены несколько генов, роль которых в развитии МСА дискутируется, а так же ряд биомаркеров с недоказанной окончательно ролью в патогенезе МСА. Все это определяет актуальность диссертационного исследования.

Диссертация построена по стандартной схеме, в соответствии с которой структурирован и автореферат. Цель сформулирована четко и лаконично, обозначенные задачи соответствуют цели. Результаты работы доложены на разнообразных отечественных и зарубежных конференциях.

В результате проведения диссертационного исследования были изучены фенотипические особенности пациентов с мозжечковым и паркинсоническим типами МСА, показано, что спектр фенотипических проявления МСА шире, чем болезни Паркинсона. Показано, что для комплексной количественной оценки вегетативной дисфункции (облигатный признак МСА) важно привлечение батареи тестов Юинга и кожных симпатических вызванных потенциалов.

Молекулярно-генетическое тестирования включало в себя широкий спектр исследований. Так, первый этап включал 2 варианта тестирования: у пациентов с паркинсоническим типом МСА – экзонных перестроек в генах *PRKN*, *PINK1*, *SNCA*, *ATP13A2* и *DJ-1*, и двух точечных мутаций в генах *LRRK2* и *SNCA* для исключения наследственных форм болезни Паркинсона; у пациентов с мозжечковым типом МСА – экспансии тандемных повторов в генах *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *CACNA1A* для исключения наследственных мозжечковых атаксий. Затем у пациентов с МСА обеих групп (n=45), с болезнью Паркинсона (n=30) и в контроле (n=20) был проведен поиск нуклеотидных замен в генах *SNCA* и *COQ2*, изучены ассоциации выявленных замен с патологией. Ассоциативный анализ на выборках указанного размера малоинформативен, причем автором приведены в автореферате частоты только аллелей, данные о генотипах отсутствуют. Тем не менее, выявлена ассоциация одного из вариантов rs10005233 в гене *SNCA* как с МСА, так и с болезнью Паркинсона.

Чрезвычайно интересен фрагмент исследования, тестирующий гипотезу дисбаланса изоформ белка и транскриптов *SNCA*, как причины патологической агрегации α -синуклеина в нейронах и/или глиальных клетках при синуклеинопатиях. Автором показано, что у пациентов с синуклеинопатиями значительно повышена общая экспрессия *SNCA* в лейкоцитах, предположительно за счет изоформ SNCA98 и SNCA112 (изоформы, не содержащие экзон 5). Кроме того, зарегистрированы различия общей экспрессии *SNCA*



при сравнении типов МСА, что может свидетельствовать о различных молекулярных механизмах, вовлеченных в патологический процесс при разных формах болезни.

Выводы сформулированы в соответствии с поставленными задачами, логично обобщают результаты исследования. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

В целом работа производит очень благоприятное впечатление, хотя и не лишена некоторых недостатков, не умаляющих ценности диссертационного исследования. Так:

- проведенный в работе анализ ассоциации можно считать лишь предварительным пилотным исследованием ввиду малого размера выборок, недостаточного для подобного анализа;
- положение 1, выносимое на защиту сформулировано слишком обще и отражает уровень исследований на момент до выполнения диссертации;
- в автореферате содержится ряд стилистических неточностей;
- результаты, особенно отрицательные, в автореферате не достаточно подкреплены цифрами, что затрудняет их адекватную оценку.

Высказанные замечания не принципиальны и не снижают актуальность и значимость работы.

Таким образом, содержание автореферата позволяет сделать вывод, что диссертационное исследование Андреева М.Н. на тему «Мультисистемная атрофия: фенотипический спектр и молекулярные биомаркеры», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. – Генетика, является законченным трудом.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013г. №842 (в редакции от 25.01.2024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, несомненно, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. – Генетика.

Научный руководитель Томского НИМЦ,

Научный руководитель научно-исследовательского института медицинской генетики

Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Томский национальный исследовательский медицинский центр

Российской академии наук»,

доктор медицинских наук (1.5.7 - генетика),

профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ,

Пузырев Валерий Павлович

Подпись доктора медицинских наук Пузырева В.П. удостоверяю

Ученый секретарь Федерального

государственного бюджетного научного учреждения

«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

кандидат биологических наук



Хитринская Ирина Юрьевна

12.09.24

Сведения об организации:

634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, д. 10.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»

Сайт организации: <http://www.tnimc.ru/>

e-mail: center@tnimc.ru

телефон: +7 (3822) 51-33-06