

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, (Сеченовский Университет)**

**Нодель Марины Романовны, на диссертационную работу: «Мультисистемная атрофия: фенотипический спектр и молекулярные биомаркеры» Андреева Максима Николаевича, представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.24. Неврология, 1.5.7. Генетика**

### **Актуальность темы диссертации**

Мультисистемная атрофия (МСА) является тяжелым прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием из группы синуклеинопатий. Полиморфизм клинических симптомов, отсутствие доказательных параклинических диагностических маркеров обуславливают трудности диагностики заболевания, в особенности на ранних стадиях заболевания.

Уточнение фенотипического спектра проявлений болезни, значимости электрофизиологических методов обследования пациентов, разработка биологических диагностических маркеров МСА является весьма актуальным направлением изучения неврологии.

Роль генетических факторов в развитии МСА нуждается в уточнении. Несмотря на концепцию спорадического заболевания, описаны моногенные формы МСА, связанные с генами SNCA и COQ2. Однако доказательной связи между носительством различных мутаций в данных генах и развитием синуклеинопатий ранее получено не было. Остаются неясными механизмы, которые приводят к повышенной агрегации белка синуклеина и образованию морфологических субстратов заболевания, в частности, телец Леви.

Актуальность работы состоит не только в изучении фенотипического спектра МСА, но и изучении патогенетических факторов, которые могут привести к развитию данного заболевания и выделению потенциальных биомаркеров заболевания.

**Достоверность и новизна результатов и выводов диссертационной работы**

Достоверность результатов и выводов диссертационной работы подтверждаются четко сформулированными целью и задачами, использованием современных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, достаточным количеством наблюдений, использованием адекватных методов статистического анализа, которые отвечают задачам исследования. Выводы, практические рекомендации и основные положения, выносимые на защиту, основаны на представленных результатах анализа данных, логически следуют из них и полностью соответствуют цели и задачам работы. По теме диссертации опубликовано достаточное количество печатных работ.

Новизна работы заключается в выделении ряда особенностей фенотипического спектра МСА у российских пациентов на основании новых критериев диагностики заболевания. Уточнена значимость методов исследований вегетативной недостаточности в дифференциальной диагностике форм МСА и БП.

Впервые на одной когорте пациентов с МСА исследованы однонуклеотидные полиморфизмы гена SNCA с целью поиска генетических ассоциаций, показана дифференциальная экспрессия SNCA и его отдельных транскриптов.

Впервые в России и в одном из первых исследований в европейских популяциях у пациентов с МСА показано, что полиморфные варианты нуклеотидной последовательности гена коэнзима COQ2 не ассоциированы с развитием синуклеинопатий у российских пациентов.

### **Теоретическое и практическое значение работы**

В работе впервые проведено сопоставление молекулярных механизмов двух основных форм синуклеинопатий – болезни Паркинсона (БП) и МСА на генетическом, посттранскрипционном и посттрансляционном уровнях. Выявлены популяционные особенности обследованной российской когорты пациентов с МСА.

Определено, что общая экспрессия гена SNCA в лейкоцитах, оцененная с помощью оригинальной методики, статистически значимо выше при синуклеинопатиях по сравнению с контролем, в первую очередь, за счет транскриптов, не содержащих экзон 5. Из двух типов мультисистемной атрофии экспрессия SNCA выше при мозжечковом типе заболевания по сравнению с паркинсоническим типом, также за счет сплайсинг-форм без экзона 5. Изучение уровней альтернативных транскриптов представляет интерес в качестве потенциальных биомаркеров синуклеинопатий. Установлено, что в отличие от восточноазиатской популяции, в изученной

русской выборке пациентов экзонные варианты гена коэнзима COQ2) не влияют на уровень коэнзима Q10 периферической крови.

В работе показана диагностическая роль количественной оценки вегетативной дисфункции с помощью батареи тестов Юинга и кожных симпатических вызванных потенциалов, которые могут служить дополнительными исследованиями для диагностики вегетативных нарушений при МСА и проведения дифференциальной диагностики заболевания. Учитывая проведение детальной оценки клинической гетерогенности МСА с описанием клинических и нейрофизиологических характеристик двух фенотипов заболевания, результаты диссертационной работы М.Н. Андреева могут быть использованы в клинической практике, а также внедрены в учебный процесс подготовки клинических ординаторов, аспирантов по специальности «Неврология», и врачей-неврологов, обучающихся на циклах повышения квалификации.

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенности**

Диссертация изложена на 127 листах машинописного текста, содержит 38 таблиц, 4 приложения и иллюстрирована 22 рисунками. Диссертация построена из следующих разделов: введение; обзор литературы; материалы, дизайн и методы исследования; результаты исследования; обсуждение полученных результатов; выводы и практические рекомендации, а также списка литературы и приложений.

Первая глава содержит обзор литературы, который отражает современные представления о МСА, включая историю изучения заболевания, его эпидемиологию, молекулярный патогенез, критерии диагностики МСА, данные о гетерогенности болезни и различных клинических вариантах заболевания. Рассмотрены основные инструментальные и лабораторные методы диагностики МСА. Представленный обзор литературы имеет достаточный объем и подчеркивает хорошую осведомленность автора и высокий теоретический уровень подготовки по различным аспектам темы исследования.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы, дизайн исследования, приведена характеристика включенных в исследование больных. В данной главе представлено исчерпывающее описание молекулярно-генетических, биохимических и инструментальных методов обследования. Указаны методы статистического анализа полученных данных. В целом использованные в работе методы исследования полностью соответствуют поставленной цели и задачам.

Третья глава посвящена описанию результатов собственных исследований. Отдельные подразделы главы посвящены клиничко-

анамнестическим особенностям пациентов с МСА, инструментальному анализу вегетативных симптомов, анализу генов SNCA и COQ2 и ассоциированных с ними молекулярных биомаркеров, а также изучению экспрессии гена SNCA и альтернативных транскриптов. В тексте главы детально и последовательно изложены результаты проведенной работы. Материал главы хорошо иллюстрирован многочисленными таблицами и рисунками.

В обсуждении кратко изложены основные результаты выполненной работы и проведен анализ данных, полученных в ходе исследования.

Выводы сформулированы исходя из полученных результатов диссертационной работы, достаточно обоснованы и соответствуют поставленным целям и задачам научной работы, а также положениям, выносимым на защиту.

Практические рекомендации содержат информацию, доступную для применения в практической деятельности врачей-неврологов.

Раздел «Приложения» содержит глоссарий терминов, используемых в критериях диагностики МСА, а также дополнительные шкалы и опросники, использованные в работе.

### **Степень обоснованности выводов и практических рекомендаций**

Диссертационная работа Андреева Максима Николаевича выполнена на высоком методическом уровне с использованием методов молекулярной биологии.

Достоверность результатов исследования подтверждена достаточным количеством выборки пациентов и высоким уровнем методологии исследования, а также использованием адекватных методов статистического анализа данных. На защиту выносятся выводы и положения, которые логически следуют из результатов исследования и полностью соответствуют целям и задачам. Материалы диссертационной работы были представлены на всероссийских и международных конференциях, по теме диссертации опубликовано достаточное количество печатных работ, в том числе 3 в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России.

### **Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы**

Результаты диссертационной работы Андреева Максима Николаевича могут быть использованы в клинической практике, при проведении дальнейших научных исследований, а также в образовательной процессе студентов, ординаторов и аспирантов по специальностям «Неврология» и

«Генетика», а также на курсах повышения квалификации врачей-неврологов, генетиков и врачей смежных специальностей.

### **Замечания по диссертационной работе**

Основные результаты клинического сопоставления типов МСА и БП, отраженные в первом выводе диссертационной работы, фактически не содержат научной новизны. Обзор литературы и обсуждение работы не дают полной информации о степени изученности используемых в работе методов оценки вегетативной дисфункции при МСА. Однако приведенные замечания не носят принципиальный характер и не снижают значимости проведенной работы.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации Андреева М.Н. содержит обоснование актуальности темы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, описание методологии и методов исследования, основных результатов исследования, выводы и практические рекомендации и полностью соответствует основным положениям диссертации.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Андреева Максима Николаевича «Мультисистемная атрофия: фенотипический спектр и молекулярные биомаркеры» является завершенной научно- квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по изучению фенотипического спектра мультисистемной атрофии, а также возможностей нейрофизиологических и молекулярно-генетических методов исследования при диагностике данного заболевания, в т.ч. от фенотипически близкой формы – болезни Паркинсона, имеющей важное научное и практическое значение.

Диссертация Андреева Максима Николаевича полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления от 25.01.2024), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее

автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология, 1.5.7. Генетика

Отзыв направляется в Диссертационный совет 24.1.186.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук  
доцент, профессор кафедры  
нервных болезней и нейрохирургии  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.  
И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский  
Университет),

 Модель М.Р.

Даю согласие на сбор, обработку и  
хранение персональных данных

 Модель М.Р.

«9» сентября 2024 г.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

Телефон: +7 (495) 622-97-26

Электронная почта: [rectorat@staff.sechenov.ru](mailto:rectorat@staff.sechenov.ru)

Веб-сайт: [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

