



ФГБНУ НЦН

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

## «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»

Волоколамское шоссе, д. 80, Москва, 125367, тел.: (495) 374-77-76, факс: (495) 490-22-10

Электронная почта: center@neurology.ru, интернет-сайт: <http://www.neurology.ru>

ОКПО 01897633, ОГРН 1027739766812, ИНН/КПП 7733012151/773301001



УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБНУ НЦН

академик РАН

М.А. Пирадов

2024 г.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

#### Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»

Диссертационная работа «**Диагностическая роль альфа-синуклеина в ткани слюнной железы при болезни Паркинсона**» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»; клиническая часть выполнялась на базе научно-консультативного отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии» и МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, морфологическая – на базе лаборатории нейроморфологии ФГБНУ НЦН с участием специалистов МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в получении материала для исследования, нейровизуализационная – на базе лаборатории ультразвуковых исследований ФГБНУ «Научный центр неврологии».

В период подготовки диссертации Хачева Кристина Константиновна являлась соискателем в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Хачева Кристина Константиновна в 2016 году окончила с отличием Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, по специальности 31.05.01 «Лечебное дело».

С 2016 по 2018 годы обучалась в клинической ординатуре Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации по специальности «Неврология».

С 2018 года являлась соискателем в ФГБНУ «Научный центр неврологии». С 2021 года по настоящее время является медицинским советником департамента

болезней нервной системы отечественного научно-фармацевтического производства (Валента фарм).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов по специальности 3.1.24 «Неврология» выдана в 2024 г. в ФГБНУ «Научный центр неврологии». Все экзамены сданы на «отлично».

**Научный руководитель:**

**Иллариошкин Сергей Николаевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Научный центр неврологии».

### **По итогам обсуждения принято следующее заключение:**

**Актуальность темы диссертации** обусловлена необходимостью применения дополнительных инструментальных методов исследования в диагностики болезни Паркинсона в связи с высокой частотой встречаемости ошибочного установления клинического диагноза в соответствии с клиническими критериями – до 42% и 20% случаев на ранней и поздней стадиях заболевания, соответственно. Особенно сложна диагностика идиопатических форм болезни Паркинсона и ранних стадий заболевания. Имеющиеся в настоящее время методы нейровизуализации, несмотря на ряд несомненных преимуществ, имеют некоторые недостатки связанные с высокой стоимостью исследований и необходимости использования сложной и дорогостоящей аппаратуре (в случае МРТ в SWI режиме) или высоким процентом (до 20%) невозможности проведения диагностики (в случае транскраниальной сонографии черной субстанции). В связи с этим, существует необходимость в развитии дополнительных диагностических методов. Согласно данным публикации, Movement Disorder Society (Международного общества по изучению двигательных расстройств) 2019 года под авторством Heinzl S. перспективным методом диагностики является иммуногистохимическое исследование биоптатов слюнных желез на предмет обнаружения патологических форм  $\alpha$ -синуклеина. В ранних работах чувствительность и специфичность метода была невысокой (около 50%), однако в дальнейшем по мере появления все большего количества исследований с различными подходами к усовершенствованию методики, чувствительность метода по данным двух мета-анализов повысилась до 75-76%, специфичность – до 95-98%. Чувствительность и специфичных отдельных исследований также достигла 100%. При этом метод отличался достаточно высокой безопасностью и редким возникновением нетяжелых нежелательных явлений. Таким образом, было показано, что иммуногистохимическое исследование биопсий слюнных желез имеет оптимальное соотношение результативности и безопасности, что позволило

упомануть его в публикации ведущей организации, занимающейся исследованием болезни Паркинсона – Международного общества по изучению двигательных расстройств. Работы по сравнению результатов иммуногистохимического исследования биоптатов слюнной железы с результатами нейровизуализационных методик не проводились. До настоящего времени также отсутствовали публикации, в которых был бы предпринят подход к выявлению прогностической ценности метода. В связи с этим, вопрос исследования распространенности фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина в ПНС в качестве диагностического и прогностического маркера БП остается актуальным.

### **Личное участие автора в получении результатов**

Автором самостоятельно определена тема, сформулирована цель, задачи и план исследования, осуществлен анализ литературы по теме работы, написаны тексты диссертации, автореферата и публикаций по теме настоящей работы, представлены результаты проведенного исследования на научных конференциях. Соискатель самостоятельно провела клиническую часть исследования: отбор участников по критериям включения и невключения, а также определение неврологического статуса и оценку состояния пациентов с БП по соответствующим шкалам и опросникам. Автор самостоятельно осуществила гистологическое и иммуногистохимическое исследование биопсий подъязычной слюнной железы (экспериментальная часть работы). Автор самостоятельно применила метод автоматизированной морфометрии для количественной оценки результатов ИГХМ-реакций и провела анализ и статистическую обработку данных.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов подтверждается достаточным количеством участников исследования, соответствующих заранее установленным критериям включения и невключения, адекватным количеством проанализированных образцов подъязычной слюнной железы, использованием актуальных методов исследования, соответствующих статистических методов, воспроизводимостью результатов, применением количественного автоматизированного метода оценки результатов. Критический анализ результатов проводился на каждом этапе работы. Результаты сопоставлялись с данными, полученными в других исследованиях, концептуально-сходных с настоящей работой. Результаты работы были представлены и обсуждены в рамках 4 всероссийских научных конференций.

## **Научная новизна полученных результатов**

Впервые проведен автоматизированный морфометрический анализ накопления фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина в периферических нервных волокнах слюнных желез пациентов с болезнью Паркинсона и определено пороговое значение содержания фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина с целью дифференциальной диагностики здоровых лиц и пациентов с болезнью Паркинсона. Впервые у пациентов с болезнью Паркинсона проведено изучение взаимосвязи выраженности моторных и немоторных клинических симптомов, оцененных по шкалам/опросникам NMSS, NMSQ, UPDRS, RBDSQ, PDQ-8-SI, HADS и MOCA, с распространенностью включений фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина в биоптатах подъязычной слюнной железы. Предложен и протестирован оригинальный протокол иммуногистохимического исследования распространённости фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина в биоптатах подъязычной слюнной железы с последующей автоматизированной морфометрической оценкой результатов для дальнейшего использования в качестве дополнительного метода диагностики ранних стадий болезни Паркинсона. Впервые проведено изучение взаимосвязи результатов транскраниальной сонографии черной субстанции с распространенностью включений фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина в структурах периферической нервной системы (в подъязычной слюнной железе) при болезни Паркинсона.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическое значение работы заключается в описании взаимосвязи содержания маркера болезни Паркинсона – фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина – в волокнах периферической нервной системы в составе подъязычной слюнной железы с клиническими характеристиками заболевания у пациентов с болезнью Паркинсона, а также в определении пороговых значений распространенности включений фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина для дифференциации здоровых лиц и пациентов с болезнью Паркинсона.

Практическое значение работы заключается в определении возможности применения метода в качестве дополнительного диагностического подхода на ранних стадиях заболевания, а также в разработке алгоритма иммуногистохимической диагностики болезни Паркинсона, основанной на детекции фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина в биопсийном материале подъязычной слюнной железы. В работе определена сравнительная чувствительность двух биомаркерных методик у пациентов с болезнью Паркинсона – иммуногистохимической детекции фосфорилированного  $\alpha$ -

синуклеина в слюнной железе и транскраниальной сонографии черной субстанции. Выявление  $\alpha$ -синуклеиновой патологии на уровне вегетативной нервной системы и периферических тканей подтверждает системный характер поражения, свойственного болезни Паркинсона, и позволяет глубже оценить взаимосвязь между клинической картиной и патологическими изменениями в нервной ткани, что может иметь прогностическое значение и способствовать уточнению выбора подхода к терапии.

### **Ценность научных работ соискателя**

Исследование позволило продемонстрировать применение разработанного протокола иммуногистохимической реакции с двойной детекцией фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина и маркеров нервных волокон и автоматизированной морфометрической оценкой результатов в верификации клинического диагноза у пациентов с болезнью Паркинсона и дифференциальной диагностики с лицами, без нейродегенеративных заболеваний. В работе определен порог содержания включений фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина для дифференциации пациентов с БП и здоровых лиц, а также определена чувствительность и специфичность метода. Результаты оценки содержания фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина сопоставлены с результатами клинической оценки пациентов, в том числе по различным шкалам для определения выраженности немоторных и моторных симптомов у пациента, а также аспектов повседневной жизни. Осуществлены подходы к оценке прогностической ценности метода. Установлено отсутствие связи выраженности накопления фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина с результатами транскраниальной сонографии. Сопоставлена чувствительность метода иммуногистохимической детекции и транскраниальной сонографии для пациентов с болезнью Паркинсона. Разработан алгоритм применения метода в качестве дополнительного в диагностике болезни Паркинсона. Создан биобанк материала, который может использоваться в дальнейших исследованиях центра.

### **Сведения о полноте опубликованных научных результатов**

По теме диссертации опубликовано 5 статей, среди них 4 - в научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Статьи в научных журналах и изданиях, в том числе рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1. Хачева, К.К. Сравнительный анализ диагностической значимости иммуногистохимического исследования слюнной железы и ультразвукового

исследования чёрной субстанции при болезни Паркинсона / К.К. Хачева, А.В. Карабанов, Р.Р. Богданов и соав. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2023. – Т.17. – №. 1. – С. 36-42. [K1] (ВАК, SCOPUS)

2. Хачева, К.К. Сравнительная диагностическая чувствительность транскраниальной сонографии черной субстанции и биопсии слюнной железы у пациентов с болезнью Паркинсона / К.К. Хачева, С.Н. Иллариошкин, А.В. Карабанов и соав. // *Известия Российской Военно-медицинской академии.* – 2021. – Т.40. – № 4. – С. 101–106. (ВАК)
3. Хачева, К.К. Анализ чувствительности и специфичности метода детекции  $\alpha$ -синуклеина в ткани слюнных желез в качестве диагностического гистологического маркера болезни Паркинсона: систематический обзор и мета-анализ / К.К. Хачева, С.Н. Иллариошкин, А.В. Карабанов // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2024. – Т. – №. – С. [K1] (ВАК, SCOPUS)
4. Сальков, В.Н. Клинико-морфологический анализ случая болезни Паркинсона / В.Н. Сальков, Д.Н. Воронков, К.К. Хачева и соав. // *Архив патологии.* – 2020. – Т.82. – №.2. – С. 52-56. (ВАК, SCOPUS)
5. Борисова С.Ю. Новые возможности в дифференциальной диагностике болезни Паркинсона и вторичного паркинсонизма сосудистого генеза / С. Ю. Борисова, Р.Р. Богданов, К.К. Хачева и соав. // *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.* – 2022. – №2. – С. 21-22.

**Соответствие содержания диссертации специальностям, по которой она рекомендована к защите.**

Материалы диссертационной работы отвечают требованиям соответствия избранной специальности 3.1.24 – Неврология, направлениям исследований «Нейровизуализационные и инструментальные методы исследования в Неврологии» (пункт 19 паспорта специальности), которое включает в себя патоморфологические методы исследования ПНС и ЦНС, и «Нейрогенетика, наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы» (пункт 1 паспорта специальности), которое включает клиническую феноменологию нейродегенеративных болезней.

## **Заключение**

Диссертационная работа Хачевой Кристины Константиновны «Диагностическая роль альфа-синуклеина в ткани слюнной железы при болезни

Паркинсона», рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 – Неврология.

Заключение принято на расширенном заседании сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го, 6-ого неврологических отделений, лаборатории нейроморфологии, лаборатории ультразвуковых исследований, лаборатории клинической нейрофизиологии, молекулярно-генетической лаборатории Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»  
Протокол № 7 от 30 августа 2024 года.

**На заседании присутствовали 28 человек. Результаты голосования: «за» – 28 человек, «против» – нет, «воздержались» – нет.**

Протокол № 1 от 30 августа 2024 года.

**Председатель заседания:**

Руководитель 2-ого неврологического отделения,  
главный научный сотрудник, д.м.н.,  
профессор \_\_\_\_\_ Максимова М.Ю.

Подпись руководителя 2-ого неврологического отделения, главного научного  
сотрудника, д.м.н., профессора Максимовой Марины Юрьевны **ЗАВЕРЯЮ:**

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН,  
кандидат медицинских наук \_\_\_\_\_ Сергеев Д.В.

