

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение

высшего образования

**«ЯРОСЛАВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ**

**МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

ФГБОУ ВО ЯГМУ

Минздрава России

150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

Тел. (4852) 30-56-41 Тел./факс 72-91-42

<http://www.yma.ac.ru> E-mail: [rector@yma.ac.ru](mailto:rector@yma.ac.ru)

29.08.2024 № 01/19-313

На №

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Ректор ФГБОУ ВО «Ярославский

государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ

академик РАН, доктор медицинских наук,

профессор А. П. ХОХЛОВ

«29» августа 2024 г.



### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**о научно-практической значимости диссертации**

**Андреева Максима Николаевича на тему «Мультисистемная атрофия: фенотипический спектр и молекулярные биомаркеры», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.24. - Неврология и 1.5.7. – Генетика**

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Актуальность исследования обусловлена трудностями диагностики мультисистемной атрофии (МСА) и ее клинической гетерогенностью. Несмотря на наличие чётких диагностических критериев МСА, постановка точного диагноза остаётся сложной задачей. Необходимо уточнение нейрофизиологических маркеров и критериев вовлечения вегетативной нервной системы у пациентов с МСА.

В настоящее время известны несколько генов, которые могут играть роль в развитии МСА. Описаны случаи МСА с мутациями в генах *SNCA* и *COQ2*. Причины патологической агрегации  $\alpha$ -синуклеина до конца не изучены. Одна из гипотез предполагает дисбаланс в изоформах белка и транскриптах *SNCA*.

Также выделены потенциальные биомаркеры заболевания, которые требуют дальнейшего изучения и возможного внедрения в клиническую практику.

### **НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

В диссертационной работе проведено изучение фенотипического спектра мультисистемной атрофии в российской когорте пациентов.

Впервые проведено комплексное генетическое исследование гена *SNCA*, и его транскриптов, а также изучение уровня альфа-синуклеина в крови у пациентов с мультисистемной атрофией. На той же когорте впервые в российской популяции комплексно изучена роль гена *COQ2*: как на уровне гена, так и его продукта – коэнзима Q10.

### **СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ**

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, поскольку основываются на достаточном количестве клинических и лабораторных данных. Основная выборка составила 45 пациентов с МСА, 30 пациентов с болезнью Паркинсона (БП), а также 20 здоровых добровольцев, которым было проведено клиническое, нейрофизиологическое и молекулярно-генетическое обследование.

В диссертации представлены клинические данные, нейрофизиологические показатели и результаты молекулярных исследований: секвенирование генов *SNCA* и *COQ2*, оценка экспрессии гена *SNCA*, а также уровней белка альфа-синуклеина и коэнзима Q10 в крови.

Статистическая обработка материала проведена с использованием набора адекватных методов статистического анализа. Сформулированные выводы полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

### **ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Достоверность полученных результатов диссертационной работы подтверждается репрезентативностью и достаточным объемом выборки, грамотно разработанным дизайном исследования с правильно сформированными критериями включения и исключения пациентов, применением методов исследования, адекватных поставленным целям и задачам, а также научно обоснованными методами статистического анализа. Это позволило правильно интерпретировать полученные результаты и сформулировать обоснованные выводы и практические рекомендации.

### **НАУЧНАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ДИССЕРТАЦИИ**

Научная значимость заключается в изучении и сопоставлении молекулярных механизмов развития синуклеинопатий на генетическом посттранскрипционном и посттрансляционном уровнях, а также изучении возможной роли коэнзима Q10 в развитии синуклеинопатий.

Практическая ценность работы заключается в исследовании клинической гетерогенности МСА с описанием различных фенотипов заболевания. Показана значимость батареи тестов Юинга и кожных симпатических вызванных потенциалов для дифференциальной диагностики МСА с фенотипически схожей патологией – БП.

### **ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА**

Научные результаты диссертационной работы получены соискателем самостоятельно. Соискателю принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке цели и задач исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Все этапы клинического осмотра, а также интерпретация нейрофизиологических и нейровизуализационных данных выполнены соискателем лично. Молекулярно-генетические методы исследования, включая анализ данных, выполнены соискателем лично. Соискателем проведены анализ и статистическая обработка данных, сформулированы выводы по результатам работы, подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах и представлением результатов на научных конференциях.

### **ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста, иллюстрирована 38 таблицами и 22 рисунками, состоит из введения, обзора литературы по теме работы (1 глава), описания материалов и методов исследования (2 глава), изложения результатов собственного исследования (3 глава), обсуждения полученных результатов (глава 4), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 191 источник, из них 8 отечественных и 183 иностранных источников, 6 публикаций по теме диссертационной работы, содержит 4 приложения. Текст диссертации написан четким научным языком, стилистически выверен. Материал изложен в логической последовательности, результаты исследования базируются на достаточной выборке. Иллюстративный материал и таблицы наглядны и выполнены на высоком уровне.

Во введении автором отражена актуальность проблемы, определены цель научной работы и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, личный вклад соискателя.

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 (суммарно 45 пациентов с диагнозом МСА). 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 клинико-anamnestическим 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 и практические рекомендации сформулированы четко, исходя из полученных результатов диссертационной работы, достаточно обоснованы и соответствуют поставленным целям и задачам научной работы, а также положениям, выносимым на защиту.

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

Основные идеи и положения работы изложены в 6 научных работах, в том числе, в 3-х публикациях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертаций. Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на российских и международных научно-практических конференциях. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения, результаты и выводы диссертации.

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

Результаты диссертационной работы, выводы и практические рекомендации могут быть рекомендованы для работы практикующих врачей-специалистов в области нейродегенеративных заболеваний и двигательных расстройств, сталкивающихся с диагностически сложными случаями. Материалы, полученные в ходе исследования, и научные положения могут быть использованы также в работе нейрофизиологических отделений и молекулярно-генетических лабораторий, в образовательной деятельности учреждений высшего и дополнительного профессионального образования.

### **ЗАМЕЧАНИЯ И ВОПРОСЫ**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Недостатки оформления несущественны и представлены некоторыми стилистическими погрешностями, не снижающими научной значимости исследования.

Вопросы: 1. Какую терапию получали включенные в исследование пациенты с МСА? 2. Отличались ли пациенты с разными типами МСА реакцией на терапию (в первую очередь леводопа-содержащими препаратами)?

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертационная работа Андреева Максима Николаевича на тему «Мультисистемная атрофия: фенотипический спектр и молекулярные биомаркеры» является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи: уточнение фенотипического спектра МСА и выявление молекулярно-генетических биомаркеров данного заболевания, имеющей существенное значение для неврологии и генетики.

Диссертационная работа Андреева Максима Николаевича полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г., №426 от 20.03.2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, ее автор Андреев Максим Николаевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.24. - Неврология и 1.5.7. - Генетика.

Отзыв обсужден и принят на заседании научных сотрудников Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 1 от 26 августа 2024 года.

(Специальность 3.1.24 - Неврология)

Заведующий кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Даю согласие на сбор и обработку личных данных

  
Н.Н. Спири́н

  
Н.Н. Спири́н

(Специальность 1.5.7. - Генетика)

Доцент кафедры биологии с генетикой ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент

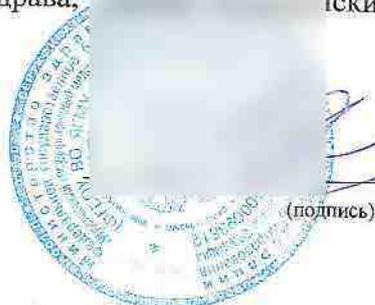
Даю согласие на сбор и обработку личных данных

  
С.В. Тихомирова

  
С.В. Тихомирова

Подписи профессора Н.Н. Спирина и доцента С.В. Тихомировой:  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава, доктор медицинских наук, профессор И.М.Мельникова

«29» августа 2024 г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

Тел.: +7 (4852) 30-56-41 e-mail: rector@ysmu.ru