

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.186.01 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_  
решение диссертационного совета  
от 8 октября 2024 г. № 31

О присуждении Андрееву Максиму Николаевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Мультисистемная атрофия: фенотипический спектр и молекулярные биомаркеры» по специальностям 3.1.24. Неврология и 1.5.7. Генетика принята к защите 23 июля 2024 года, протокол № 25, диссертационным советом 24.1.186.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», расположенного по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 (Приказ Рособрнадзора от 07.12.2007 г. №2397-1753, Приказ Минобрнауки России от 02.11.2012 г. №714/нк).

Соискатель Андреев Максим Николаевич, 02 февраля 1995 года рождения, в 2018 году окончил медицинский институт ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет» (г. Якутск) по специальности «Лечебное дело», с 01.09.2018 г. по 31.08.2020 г. обучался в клинической ординатуре на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», с 2020 по 2023 год обучался в очной аспирантуре факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2023 году в МГУ имени М.В. Ломоносова. В настоящее время работает в консультативно-диагностическом отделении Института клинической и профилактической неврологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» в должности врача-невролога.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» и в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» на базе 5 неврологического отделения с молекулярно-генетической лабораторией, а также консультативно-диагностического отделения.

**Научные руководители:**

**Федотова Екатерина Юрьевна**, д.м.н., руководитель 5-го неврологического отделения с молекулярно-генетической лабораторией.

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

**Официальные оппоненты:**

**Нодель Марина Романовна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

**Заклязьминская Елена Валерьевна**, д.м.н., заведующая лабораторией медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»

Официальные оппоненты дали положительные отзывы на диссертационную работу. В ходе рецензирования у официального оппонента Нодель М.Р. возникли вопросы, касающиеся новизны клинического сопоставления типов мультисистемной атрофии и болезни Паркинсона, а также полноты литературного обзора в части методов оценки вегетативной



дисфункции при мультисистемной атрофии; у официального оппонента Заклязьминской Е.В. возникли вопросы о корректности объема выборки для генетических сопоставлений, а также интерпретации степени патогенности выявленных вариантов на которые соискатель дал исчерпывающие пояснения. Данные вопросы не повлияли на высокую положительную оценку представленной диссертационной работы.

**Ведущая организация:**

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

В своем положительном отзыве, подписанным Спириным Николаем Николаевичем, заведующим кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, доктором медицинских наук, профессором и Тихомировой Светланой Владиславовной, доцентом кафедры биологии с генетикой ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, кандидатом медицинских наук, доцентом, имела вопросы касательно терапии включенных в исследование пациентов, на которые соискатель также дал исчерпывающие ответы. Таким образом, ведущая организация дала заключение, что диссертация М.Н. Андреева по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями и дополнениями) и содержит решение актуальной задачи – уточнение фенотипического спектра мультисистемной атрофии и выявление молекулярно-генетических биомаркеров данного заболевания.

Соискатель имеет 6 научных работ по теме диссертации общим объемом 2,89 печатных листа, из них 3 в журналах, рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. В

опубликованных работах в полном объеме изложены основные результаты, положения и выводы диссертации. Автору принадлежит определяющая роль в подготовке данных публикаций.

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. Андреев М. Н., Федотова Е. Ю. Мультисистемная атрофия: методы диагностики и биомаркеры // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** — 2022. — Т. 16, № 4. — С. 54–61.

2. Андреев М. Н. Кожно-симпатические вызванные потенциалы при мультисистемной атрофии. Нервные болезни, 2, 18-21, 2022 / М. Н. Андреев, П. А. Федин, Е. Ю. Федотова, С. Н. Иллариошкин // **Нервные болезни.** — 2022. — № 2. — С. 18–21.

На автореферат диссертации поступили 4 положительных отзыва, не содержащих критических замечаний:

1. Шпрах Владимир Викторович, д.м.н., профессор, директор и заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;
2. Максимова Надежда Романовна, д.м.н., доцент, руководитель – главный научный сотрудник НИЛ «Молекулярная медицина и генетика человека» медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Минобрнауки России;
3. Калинин Павел Павлович, д.м.н., профессор департамента ординатуры и дополнительного образования школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета;
4. Пузырев Валерий Павлович, д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель НИИ медицинской генетики ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН»;

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается большим опытом их научно-исследовательской клинической работы по проблематике диссертационного исследования.



Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**разработана** методика оценки лейкоцитарной экспрессии гена *SNCA* и его альтернативных транскриптов, а также алгоритм дифференциальной диагностики синуклеинопатий на основании оценки вегетативной дисфункции и кожных симпатических вызванных потенциалов;

**предложен** подход к дифференциальной диагностике синуклеинопатий на основании оригинальной методики оценки лейкоцитарной экспрессии гена *SNCA* и его альтернативных транскриптов, а также алгоритма дифференциальной диагностики синуклеинопатий на основании оценки вегетативной дисфункции и кожных симпатических вызванных потенциалов;

**доказано**, что при синуклеинопатиях имеются выраженные изменения экспрессии гена *SNCA* и его альтернативных транскриптов, а в российской популяции отсутствует взаимосвязь между развитием синуклеинопатий и уровнем коэнзима Q10;

**введены** в практическое применение рекомендации по применению инструментальных методов оценки вегетативной дисфункции у пациентов с мультисистемной атрофией.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

**доказана** информативность оценки вегетативной дисфункции, параметров кожных симпатических вызванных потенциалов и лейкоцитарной экспрессии гена *SNCA* и его альтернативных транскриптов при синуклеинопатиях, а также показано отсутствие связи между носительством полиморфных вариантов нуклеотидной последовательности гена коэнзима *COQ2* и уровнем коэнзима Q10 в крови с развитием синуклеинопатий;

**изложены** основные результаты клинических, инструментальных и лабораторных исследований при различных типах мультисистемной атрофии и болезни Паркинсона;

**изучены** особенности фенотипа мультисистемной атрофии у российских пациентов, а также их связь с молекулярно-генетическими маркерами;

**раскрыта** дифференциально-диагностическая роль изменений при оценке вегетативной дисфункции, параметров кожных симпатических вызванных потенциалов и изменений экспрессии *SNCA*;

**проведена модернизация** подхода к диагностике мультисистемной атрофии в сложных случаях.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

**разработаны и внедрены** информативные клинические и инструментальные маркеры мультисистемной атрофии, которые позволяют повысить точность дифференциальной диагностики фенотипически схожих мультисистемной атрофии и болезни Паркинсона;

**определены** новые потенциальные клинические и инструментальные маркеры синуклеинопатий (в т.ч. мультисистемной атрофии);

**представлена** потенциальная информативность оценки вегетативной дисфункции, параметров кожных симпатических вызванных потенциалов и лейкоцитарной экспрессии гена *SNCA* и его альтернативных транскриптов при синуклеинопатиях.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

**результаты получены** на достаточной выборке пациентов (75 пациентов с синуклеинопатиями, в т.ч. 30 пациентов с болезнью Паркинсона, 45 пациентов с различными типами мультисистемной атрофии), которым проведено комплексное клиническое, инструментальное обследование, а также оценка молекулярных биомаркеров; все данные получены на сертифицированном оборудовании;

**теория построена** на основании ранее опубликованных по теме диссертации и полученных собственных данных о фенотипических особенностях мультисистемной атрофии, а также роли диагностики выраженности вегетативной дисфункции, гена *SNCA* и его продукта — белка альфа-синуклеина (в т.ч. его изоформ), а также кофермента Q10 и гена *COQ2* в развитии синуклеинопатий;



**идея базируется** на обобщении передового мирового опыта, а также на анализе практики диссертанта;

**использованы** авторские данные диссертанта и данные, полученные ранее по рассматриваемой тематике, а также их сравнение;

**установлено**, что замена rs10005233 C>T в гене *SNCA* ассоциирована с обеими изученными синуклеинопатиями — мультисистемной атрофией и болезнью Паркинсона, а обнаруженные в рамках данного исследования особенности экспрессии *SNCA* и его альтернативных транскриптов могут отражать их роль в патогенезе вышеобозначенных заболеваний;

**использованы** современные методики сбора, систематизации и обработки исходной информации, удовлетворяющие современным требованиям доказательной медицины.

**Личный вклад соискателя:** автору принадлежит определяющая роль в постановке цели и задач исследования, разработке и выполнении протокола исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Все этапы клинического осмотра, интерпретация нейрофизиологических и нейровизуализационных данных, молекулярно-генетические исследования, включая анализ данных, выполнены автором лично. Автором 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.

Диссертационный совет 24.1.186.01 принял решение, что диссертация Андреева Максима Николаевича на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по изучению фенотипического спектра мультисистемной атрофии, а также возможностей нейрофизиологических и молекулярно-генетических методов исследования при диагностике данного заболевания, в том числе фенотипически близкой формы — болезни Паркинсона, что имеет значительное теоретическое и

