

«УТВЕРЖДАЮ»:

**Проректор
МГУ имени М.В. Ломоносова,
д.ф.-м.н., проф.**



«УТВЕРЖДАЮ»:

**Директор ФГБНУ
«Научный центр неврологии»,
академик РАН,
А. Пирадов**



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА» И ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»

Диссертационная работа «Мультисистемная атрофия: фенотипический спектр и молекулярные биомаркеры» выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»; клиническая часть – на базе 5-го неврологического отделения с молекулярно-генетической лабораторией и консультативно-диагностического отделения.

В период подготовки диссертации Андреев Максим Николаевич обучался в очной аспирантуре факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии» по специальности 31.06.01, а также работал в консультативно-диагностическом и в 5-м неврологическом отделении с молекулярно-генетической лабораторией ФГБНУ «Научный центр неврологии» в должности врача-невролога.

В 2018 году Андреев Максим Николаевич окончил медицинский институт ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет» по специальности «лечебное дело». С 2018 по 2020 год обучался в клинической ординатуре ФГБНУ «Научный центр неврологии» по специальности «неврология». С 2020 по 2023 год

обучался в очной аспирантуре факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии» по специальности «клиническая медицина». Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2023 году в МГУ имени М.В. Ломоносова.

Научные руководители:

Иллариошкин Сергей Николаевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Федотова Екатерина Юрьевна, доктор медицинских наук, заведующая 5-м неврологическим отделением с молекулярно-генетической лабораторией ФГБНУ «Научный центр неврологии».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы диссертации обусловлена сложностями диагностики мультисистемной атрофии (МСА), а также её клинической гетерогенностью. Несмотря на наличие четких диагностических критериев МСА, установление данного диагноза является сложной задачей. Нуждаются в уточнении нейрофизиологические маркеры и критерии вовлечения в процесс вегетативной нервной системы у пациентов с МСА. Выделены несколько генов, предположительно играющих роль в развитии МСА: описаны случаи МСА с мутациями в генах *SNCA*, *COQ2*. На настоящий момент причины патологической агрегации α -синуклеина окончательно не определены. Одной из гипотез является дисбаланс в изоформах белка и транскриптах *SNCA*. Также выделен ряд потенциальных биомаркеров заболевания, которые являются относительно новыми и требуют дальнейшего изучения и возможно внедрения в клиническую практику.

Связь работы с планом научных исследований. Диссертационная работа Андреева М.Н. выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБНУ «Научный центр неврологии» в рамках темы научно-исследовательской работы «Нейродегенеративные заболевания с вовлечением двигательной и когнитивной

сферы: механизм развития и новые возможности диагностики», регистрационный номер ЦИТиС 122041800156-8.

Личное участие автора в получении результатов. Автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке цели и задач исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Все этапы клинического осмотра, интерпретация нейрофизиологических и нейровизуализационных данных выполнены автором лично. Молекулярно-генетические методы 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.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом группы обследованных пациентов, четкой постановкой цели и задач, применением современных молекулярно-генетических, нейровизуализационных, нейрофизиологических и клинических методов исследования, адекватной статистической обработкой полученных результатов.

Научная новизна полученных результатов. В работе уточнен фенотипический спектр мультисистемной атрофии и двух его типов (мозжечкового и паркинсонического) у российских пациентов. Впервые на одной когорте пациентов с мультисистемной атрофией исследованы нуклеотидные варианты гена *SNCA*, показана дифференциальная экспрессия *SNCA*, определен повышенный уровень белка α -синуклеина в крови. Впервые в России и в одном из первых исследований в европейских популяциях у пациентов с мультисистемной атрофией изучена роль коэнзима Q10: проведено секвенирование гена коэнзима Q2 — *COQ2*, продукт которого участвует в биосинтезе данного коэнзима, а также оценен его уровень в периферической крови.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическое значение работы заключается в изучении и сопоставлении молекулярных механизмов двух синуклеинопатий на трех уровнях: генетическом (нуклеотидные

варианты *SNCA*), посттранскрипционном (альтернативные транскрипты *SNCA*) и посттрансляционном (общий уровень белка альфа-синуклеина). В работе проведено исследование возможной роли коэнзима Q10 в развитии митохондриальной дисфункции при синуклеинопатиях: изучены нуклеотидные варианты гена *COQ2* и уровень скорректированного коэнзима Q10 в крови.

Практическое значение работы заключается в подробном исследовании клинической гетерогенности мультисистемной атрофии с описанием клинических и нейрофизиологических характеристик двух фенотипов заболевания. Показана диагностическая значимость батареи тестов Юинга и кожных симпатических вызванных потенциалов для дифференциальной диагностики мультисистемной атрофии с клинически близким заболеванием — БП.

Ценность научных работ соискателя. В научных трудах соискателя рассмотрены современные представления о мультисистемной атрофии, её фенотипический спектр. Установлено, что паркинсонический тип проявляется более тяжелой и разнообразной клинической симптоматикой по сравнению с мозжечковым типом. Также выявлено, что на практике наблюдается высокая частота диагностических ошибок. Был представлен ряд клинических случаев, показана значимость инструментами диагностики являются батареи тестов Юинга и кожных симпатических вызванных потенциалы (КСВП). Показана ассоциация замены в сайте C>T rs10005233 с обеими изученными синуклеинопатиями — мультисистемной атрофией и болезнью Паркинсона. Установлено, что экспрессия гена *SNCA* статистически значимо выше при синуклеинопатиях по сравнению с контролем, а также при мозжечковом типе заболевания по сравнению с паркинсоническим типом, в первую очередь, за счет транскриптов, не содержащих экзон 5. Выявлено повышение уровня альфа-синуклеина в крови по сравнению с контрольной группой. Установлено отсутствие ассоциаций с вариантами в гене коэнзима Q2 (*COQ2*) с синуклеинопатиями и уровнем Q10 в крови.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов. 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:

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. (К1)
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. (К1)
3. Андреев М. Н. Клинический полиморфизм мультисистемной атрофии: серия клинических наблюдений / М. Н. Андреев, Е. Ю. Федотова, Р. Н. Коновалов, С. Н. Иллариошкин // *Альманах клинической медицины*. — 2022. — Т. 50, № 5. — С. 310–314. (К1)
4. Андреев М.Н. Инструментальная диагностика вегетативных нарушений при мультисистемной атрофии / Андреев М.Н., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. // *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. — 2022. — №2. — С.8-12.
5. Andreev, M.N. Skin sympathetic responses in synucleinopathies / M. Andreev, P. Fedin, E. Fedotova, S. Illarioshkin // *European Journal of Neurology*. — 2022. — V.29. — N.S1. — P. 522.
6. Andreev, M.N. Plasma and CSF biomarkers of neurodegeneration in multiple system atrophy / M. Andreev, E. Fedotova, D. Abaimov, A. Shabalina, M. Nesterov, S. Illarioshkin // *European Journal of Neurology*. — 2023. — V30. — N.S1. — P. 749.

Соответствие содержания диссертации специальностям, по которым она рекомендована к защите. Материалы диссертационной работы отвечают требованиям соответствия по специальностям 3.1.24. Неврология и 1.5.7. Генетика.

Заключение.

Диссертационная работа Андреева Максима Николаевича «Мультисистемная атрофия: фенотипический спектр и молекулярные биомаркеры» рекомендуется к защите по специальностям 3.1.24. Неврология и 1.5.7. Генетика.

Заключение принято на расширенном заседании сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го, 6-го неврологических отделений, отделения анестезиологии и реанимации, отдела лучевой диагностики, лаборатории ультразвуковых исследований, лаборатории клинической нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» и при участии сотрудников кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова 13 сентября 2023 года.

На заседании присутствовали 31 человек. Результаты голосования: «за» – 31 человек, «против» – нет, «воздержалось» – нет. Протокол №8 от «13» сентября 2023 г.

Председатель заседания:

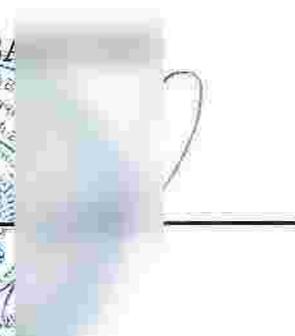
Доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, заместитель директора ФГБНУ НЦН по научно-организационной работе и развитию, ведущий научный сотрудник, директор института медицинского образования и профессионального развития ФГБНУ НЦН, доктор медицинских наук



Гнедовская Е.В.

Подпись д.м.н. Гнедовской Е.В.

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН,
кандидат медицинских наук



Сергеев Д.В.