

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Столярова Игоря Дмитриевича на диссертацию Жуковой Азизы Рамазановны «Клинико-нейровизуализационные особенности и полиморфизм некоторых генов иммунной системы при рассеянном склерозе», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Актуальность темы исследования

Рассеянный склероз (РС) является одной из самых актуальных проблем современной неврологии в силу роста заболеваемости, значительной клинической вариабельности, сложности диагностических и терапевтических подходов. Высокий риск ранней инвалидизации пациентов, дорогостоящее лечение и увеличение продолжительности жизни пациентов, благодаря современной патогенетической терапии, объясняют и медико-социальную значимость этой проблемы. Полигенная природа заболевания, наличие феномена клинико-томографической диссоциации при рассеянном склерозе, сложность прогнозирования скорости прогрессирования обуславливают актуальность поиска надежных клинико-нейровизуализационных, клинико-генетических взаимосвязей и ассоциаций. Особое внимание уделяется соотношению процессов воспаления и дегенерации при рассеянном склерозе, поскольку именно эти процессы определяют терапевтические мишени. Одним из параметров нейродегенерации, который прижизненно может быть охарактеризован при нейровизуализации, является атрофия центральной нервной системы, которая рассматривается в настоящее время как важный маркер прогрессирования заболевания.

Влияние генетических факторов на фенотипическую экспрессию рассеянного склероза активно изучается. Обсуждается роль полиморфизма генов в развитии различных типов течения РС, скорости прогрессирования, интенсивности воспалительной реакции и других важных клинико-

патогенетических особенностей РС. Исследования вклада генетических факторов в развитие нейровизуализационного фенотипа немногочисленны. Наиболее активно изучалась ассоциация между клиническим течением РС и полиморфизмом генов системы HLA, в том числе и ассоциация с показателями магнитно-резонансной томографии. Отдельные исследования показали значимые ассоциации других генов, продукты которых участвуют в иммунном ответе (гены цитокинов, ко-стимулирующих молекул, хемокинов их рецепторов), с фенотипическими проявлениями РС, однако нейровизуализационная составляющая в них практически не рассматривается. Поэтому диссертационное исследование Жуковой А.Р., целью которого явилось изучение роли генетических факторов в формировании особенностей клинико-нейровизуализационной картины рассеянного склероза для повышения эффективности диагностики, представляется весьма актуальным.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций

Автором проведен аналитический обзор отечественных и зарубежных публикаций, посвященных истории изучения рассеянного склероза, его эпидемиологии, клинической генетике, нейровизуализации. В обзоре литературы автор освещает современное состояние проблемы и обосновывает необходимость проведения исследования данной тематики.

Достоверность полученных результатов обеспечена корректной постановкой цели и задач исследования, а также использованием достаточного фактического материала и адекватных статистических методов обработки данных. Диссертационное исследование выполнено с привлечением современных методов молекулярно-генетической и нейровизуализационной диагностики. Диагностика РС проведена в соответствии с общепринятыми критериями диагностики McDonald 2010, использовались шкала неврологического дефицита Курцке для оценки нарушений основных неврологических функций и шкала EDSS для определения степени

инвалидизации пациентов. Всем пациентам с РС было проведено МРТ головного мозга с контрастированием на высокопольном томографе, оценены параметры очагового демиелинизирующего поражения и общей церебральной атрофии. Оценивались взаимосвязи показателей нейровизуализационной картины с выраженностью клинических симптомов и со степенью инвалидизации по шкале EDSS. Проведен сравнительный анализ показателей общей церебральной атрофии в группе пациентов с РС и в группе здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и половому составу. На завершающем этапе исследования был проведен анализ ассоциаций полиморфных вариантов локусов иммунокомпетентных генов фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкина -18 (IL-18) и клеточного рецептора CD40 с показателями очагового и атрофического поражения головного мозга больных РС.

Выводы полно отражают результаты проведенного исследования, соответствуют поставленным цели и задачам. Практические рекомендации, предложенные автором, целесообразны к применению в отделениях рассеянного склероза, а также в кабинетах МРТ.

Исходя из вышесказанного, выводы, научные положения и практические рекомендации, представленные в диссертации следует считать обоснованными и достоверными, полученными в соответствии с принципами доказательной медицины.

Научная новизна исследования, научных положений, результатов и выводов

В представленной работе впервые на основании комплексного анализа клинических, нейровизуализационных и генетических данных пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом изучена связь полиморфных вариантов генов TNF- α , IL-18, CD40 с параметрами нейровизуализационной картины. Впервые выявлены ассоциации отдельных генотипов полиморфных локусов генов

провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-18 с выраженностью очагового поражения головного мозга и общей церебральной атрофии.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Результаты представленной работы имеют высокую научно-практическую значимость. В работе продемонстрирована прямая корреляционная связь выраженности неврологического дефицита и степени инвалидизации при РС с выраженностью общей церебральной атрофии и предложены планиметрические, не требующие специального программного обеспечения параметры оценки МР-томограмм головного мозга, которые могут быть использованы в клинической практике для повышения эффективности диагностики. Результаты исследования доказывают связь полиморфизма генов иммунной системы с нейровизуализационным фенотипом при РС, что необходимо учитывать при реализации персонализированного подхода в ведении пациентов и разработке терапевтических стратегий. Полученные данные об ассоциации полиморфизма иммунокомпетентных генов с нейровизуализационным фенотипом дополняют сведения о патогенезе рассеянного склероза.

Реализация и апробация результатов

По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, 3 из которых опубликованы в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ. В работах изложены основные положения диссертационного исследования.

Основные результаты работы были доложены и обсуждены на межрегиональной научно-практической конференции "ОНМК-ОМСК: диагностика, лечение, реабилитация, профилактика цереброваскулярных заболеваний" (Омск, 2016 г.), IX Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Аутоиммунные заболевания нервной системы –

от диагноза к терапии» (Новосибирск, 2019 г.), всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы исследований и лечения рассеянного склероза» (Санкт-Петербург, 2019), межрегиональной научно-практической конференции с международным участием "Сибирская школа клинической неврологии" (Омск, 2017 - 2020 гг.).

Оценка общей церебральной атрофии у пациентов с РС с помощью таких параметров как ширина третьего желудочка и межъядерный показатель – внедрены в клиническую практику центра рассеянного склероза и отдела рентгенологических методов исследований БУЗ ОО «Клинический диагностический центр» (г. Омск). Основные положения диссертации включены в научную и педагогическую деятельность на кафедре неврологии дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Общая оценка содержания диссертационной работы

Диссертационная работа написана последовательно, методически выверена, оформлена в традиционном стиле, изложена на 134 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав (обзора литературы, описания материала и методов исследования, двух глав собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 158 источников отечественных и зарубежных авторов. Работа содержит 27 таблиц, иллюстрирована 28 рисунками.

Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы четко. Выводы и практические рекомендации логичны, соответствуют поставленным задачам.

Автореферат изложен на 23 страницах, построен по классической схеме, доступно и полностью отражает основные результаты проведенного исследования.

Содержание диссертационной работы Жуковой Азизы Рамазановны на тему «Клинико-нейровизуализационные особенности и полиморфизм некоторых генов иммунной системы при рассеянном склерозе» полностью соответствует указанной на титульном листе специальности 14.01.11 – нервные болезни.

При рецензировании возникли следующие вопросы:

1. Почему из исследования были исключены пациенты с обострением рассеянного склероза?
2. Какое лечение получали пациенты, оценивалось ли влияние проводимой терапии на клинико-нейровизуализационные характеристики?

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Имеются отдельные орфографические ошибки, опечатки, оформительские погрешности, которые не снижают научной, теоретической и практической значимости работы.

Оформление работы соответствует требованиям ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

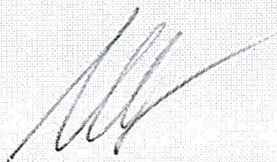
Заключение

Диссертация Жуковой Азизы Рамазановны на тему «Клинико-нейровизуализационные особенности и полиморфизм некоторых генов иммунной системы при рассеянном склерозе» является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой. В которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенной научно-практическое значение для развития неврологии – уточнение роли наследственных факторов риска рассеянного склероза в формировании особенностей очагового поражения головного мозга и общей церебральной атрофии у больных рассеянным склерозом.

Выполненная работа отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Столяров Игорь Дмитриевич



доктор медицинских наук, профессор, зав.лабораторией нейроиммунологии,
руководитель центра рассеянного склероза ФГБУН «Институт мозга человека
им. Н.П. Бехтеревой» РАН
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9, тел. 8(812)234-68-30,
E-mail: sid@ihb.spb.ru

Подпись Столярова И.Д. заверяю.

Ученый секретарь ФГБУН

«Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН

д.м.н.

«01» 10 2020 г.



И.Р. Газизова