

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук профессора Тоголян Натальи Агафоновны 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) - распространенное хроническое воспалительно-нейродегенеративное заболевание с высоким риском ранней инвалидизации, значительной клинической вариабельностью, сложностью терапевтических подходов. Несмотря на успехи в изучении рассеянного склероза, продолжается поиск клинико-генетических и клинико-нейровизуализационных взаимосвязей, что может способствовать пониманию патогенеза, а также оптимизации диагностики вариантов РС и выбора терапии.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) - неотъемлемый метод диагностики РС: критерии диагноза, основанные на МР-показателях, значительно усовершенствованы за последние два десятилетия и продолжают пересматриваться международной группой экспертов. Мультифакториальная полигенная природа РС, значительная вариабельность клиническо-лучевых характеристик, сложность прогнозирования скорости прогрессирования болезни – все это обуславливает актуальность поиска оптимальных клинико-нейровизуализационных, клинико-генетических взаимосвязей и ассоциаций. Особое внимание уделяется соотношению процессов воспаления и нейродегенерации при РС, поскольку именно эти процессы определяют терапевтические мишени. Нейродегенеративные процессы в виде атрофии различных отделов центральной нервной системы при РС могут быть охарактеризованы с помощью МРТ. Показатели атрофии рассматриваются в

настоящее время как важный маркер прогрессирования заболевания. Влияние генетических факторов на проявления рассеянного склероза активно изучается. Обсуждается роль полиморфизма генов в формировании вариантов течения РС, скорости прогрессирования, выраженности параметров воспаления и других клинико-патогенетических особенностей РС. Исследования вклада генетических детерминант 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 оптимизации диагностики, представляется актуальным.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций

Достоверность проведенного исследования подтверждается количеством обследованных (135 больных рассеянным склерозом в основной группе и 55 здоровых добровольцев - в группе контроля), современными методиками исследования, корректностью использования методов статистической обработки материала.

Диагностика РС проводилась в соответствии с критериями McDonald 2010, использовались стандартные шкалы EDSS для оценки неврологического дефицита и степени инвалидизации. Методы исследования, использованные в диссертации, являются валидными и современными. Оценивались МРТ-параметры очагового

демиелинизирующего поражения головного мозга и общей церебральной атрофии. Выполнен корреляционный анализ показателей нейровизуализационной картины с выраженностью клинических проявлений и степенью инвалидизации по шкале EDSS у пациентов с РС. 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 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 у больных РС.

Выводы полно отражают результаты проведенного исследования, соответствуют поставленным цели и задачам. Практические рекомендации, предложенные автором, целесообразны к применению в специализированных кабинетах и учреждениях, где осуществляется диспансерное наблюдение пациентов с РС. Выводы 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 изучена связь полиморфных вариантов генов TNF- α , IL-18, CD40 с параметрами нейровизуализационной картины на основании комплексного анализа клинических, нейровизуализационных и генетических данных пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом. Выявлены ассоциации отдельных генотипов полиморфных локусов генов цитокинов TNF- α и IL-18 с выраженностью очагового поражения головного мозга и общей церебральной атрофии. Полученные результаты о связи

генетических детерминант с нейровизуализационным фенотипом углубляют понимание о патогенезе рассеянного склероза.

Значимость для научной и практической деятельности полученных соискателем результатов

Результаты представленной работы имеют высокую научно-практическую значимость. В работе подтверждена прямая корреляционная связь степени неврологического дефицита и инвалидизации при РС с выраженностью общей церебральной атрофии, подтверждена целесообразность использования в повседневной клинической практике планиметрических, не требующие специального программного обеспечения, параметров оценки МРТ головного мозга - для оптимизации диагностики характера течения заболевания. Результаты исследования показали связь полиморфизма отдельных генов иммунного ответа с нейровизуализационным фенотипом при РС, что необходимо учитывать в дальнейшей разработке персонализированных подходов в иммунотерапии. Полученные данные об ассоциации полиморфизма определенных генов с нейровизуализационным фенотипом дополняют имеющиеся представления о патогенезе рассеянного склероза.

Реализация и апробация результатов

Основные результаты работы 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.). 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.

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), что подтверждается соответствующим актом внедрения. 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, 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. Автором выполнен аналитический обзор отечественных и зарубежных публикаций, посвященных эпидемиологии, нейровизуализации и клинической генетике РС. В обзоре литературы автор освещает современное состояние проблемы и обосновывает необходимость проведения исследования.

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

Автореферат изложен на 23 страницах, 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. Оформление работы соответствует требованиям ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

При рецензировании возникли следующие вопросы:

- 1) Проводилось ли сравнение частоты отдельных полиморфизмов исследуемых генов в группе пациентов с РС и у здоровых лиц?
- 2) Есть ли обоснование достаточности численности обследованной группы пациентов с РС (размера выборки) для анализа роли полиморфизма исследуемых генов?

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Имеются отдельные опечатки и оформительские погрешности, которые не влияют на научную, теоретическую и практическую значимость работы.

Заключение

Диссертация Жуковой Азизы Рамазановны на тему «Клинико-нейровизуализационные особенности и полиморфизм некоторых генов иммунной системы при рассеянном склерозе» является самостоятельной, завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное 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.

Тотолян Наталья Агафоновна



доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, тел. +7 (812) 234 1625, E-mail: ntotolyan@mail.ru

Подпись Тотолян Н.А. заверяю

Ученый секретарь Ученого совета

ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава РФ

Доктор медицинских наук,

профессор _____

Виталий Фёдорович Беженарь

« 01 » октябрь 2020г.

