

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Якупова Эдуарда Закирзяновича на диссертационную работу Поповой Екатерины Валериевны на тему «Этиологические, эпидемиологические и патогенетические аспекты труднокурабельных, атипичных форм рассеянного склероза», предоставленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Актуальность темы. Одну из ведущих позиций среди неврологических заболеваний, приводящих к инвалидизации в молодом, трудоспособном возрасте, занимает рассеянный склероз (РС), что и определяет его высокую социальную значимость. В настоящее время для патогенетической терапии РС зарегистрировано большое количество препаратов, нацеленных на разные звенья патогенеза данного заболевания и лечение начинается сразу после постановки диагноза. Однако заболевание имеет разные типы течения и часто невролог испытывает определенные трудности с подбором терапии (не всегда удается сразу назначить адекватное лечение с самого начала). В связи с этим, при неэффективности подобранной терапии активность заболевания сохраняется и происходит инвалидизация пациентов. У большей части больных отмечается традиционное ремиттирующее течение РС, однако все больше регистрируется случаев с атипичным течением - первично прогрессирующее и активно воспалительное течение РС. При атипичном течении отмечается труднокурабельность, так как в одном случае преобладают процессы нейродегенерации, а во втором - воспалительный компонент заболевания. Целью эпидемиологических исследований как раз и является не только выявление распространенности самого заболевания в разных странах, но и определение факторов, приводящих к развитию болезни, а также особенностям течения РС. Учитывая доказанный факт того, что в основе РС лежит генетическая предрасположенность, становится понятным, что комплексное изучение эпидемиологии и генетики данного заболевания позволит внести больше ясности в причины формирования разных типов течения РС. Проводимые до настоящего времени эпидемиологические исследования были посвящены в основном рассеянному склерозу без подразделений на типы течения – только в некоторых странах отдельно изучали первично-прогрессирующий рассеянный склероз. В России до настоящего времени ни одна исследовательская работа не была посвящена изучению эпидемиологии и генетики первично-прогрессирующего РС. В отношении активного воспалительного РС (вариант Марбурга, концентрический склероз Бало, псевдотуморозный РС) нигде в мире (в том числе и в России) аналогичных исследований не проводилось ранее. Диссертационная работа Е.В. Поповой является первым комплексным клинико-эпидемиологическим и генетическим исследованием популяции больных с первично-прогрессирующим и с активно воспалительным РС в РФ, а активно

воспалительного РС в мире. Результаты проведенного исследования впервые доказывают воздействие внешних факторов (определенные вредные факторы окружающей среды и инфекционные агенты) в совокупности с генетическими маркерами на формирование именно степени выраженности воспалительных реакций и нейродегенеративных процессов при разных типах течения РС. Выявленные особенности сочетаний клинико-эпидемиологических и генетических маркеров могут значительно упростить определение прогноза типа течения РС уже на этапе дебюта заболевания, что в свою очередь будет способствовать своевременному подбору оптимальной терапии для каждого конкретного пациента. Также не стоит забывать и о профилактических мероприятиях, которые с учетом полученных данных могут быть направлены на группы риска (радиологически изолированный синдром, родственники больных РС) с целью снижения вероятности развития РС. Исходя из выше изложенного, можно сделать заключение, что актуальность темы представленной диссертационной работы Е.В. Поповой, ее практическая и теоретическая значимость очень высоки.

Научная новизна. До недавнего времени единичные работы, посвященные изучению эпидемиологии и генетике рассеянного склероза касались непосредственно какой-либо формы течения (в основном это были ремиттирующий рассеянный склероз и прогрессирующие формы), которые проводились зарубежными исследователями. В России до представленной диссертационной работы эпидемиологические и генетические исследования касались или рассеянного склероза в целом, или только ремиттирующего рассеянного склероза. Эпидемиология и генетика ППРС на территории РФ не изучались, а АВРС не только в России, но и за рубежом. В диссертационной работе Е.В. Поповой было показано впервые, что распространенность ППРС и АВРС в разных регионах отличается (Москва, Тюмень, Екатеринбург и Новосибирск) и причина не в разности миграционных процессов, а в разном сочетании генетической предрасположенности и воздействии факторов окружающей среды, в том числе экзогенных интоксикаций. Для ППРС ведущим фактором является именно нарушение метаболизма нервной ткани, в том числе миелина. Для АВРС значимым оказалось сочетание комплексного воздействия определенных вредных факторов окружающей среды и частых инфекционных заболеваний в детском возрасте на специфические генетические маркеры, у которых выявлена связь именно с активным аутоиммунно опосредованным воспалением в центральной нервной системе. Также был впервые проведен сравнительный анализ генетических маркеров ППРС и АВРС. Особым пунктом впервые были выделены разные эпигенетические характеристики больных ремиттирующим РС и ППРС (при одном отмечены изменения в метилировании генов, отвечающие за синтез белковых продуктов связанных с повреждением миелина, а при другом - отвечающих за процессы нейродегенерации). Были определены новые группы генов, продукты которых участвуют в деградации белков и в межклеточной адгезии, а влечение

метилирования ДНК как эпигенетического механизма формирования различных клинических форм РС.

Теоретическая и практическая значимость работы. В представленной диссертационной работе Е.В. Поповой четко сформулированы обоснования применения методологий эпидемиологического и генетического обследований больных РС. Применение именно используемых методик позволяет выявить значимые различия между разными вариантами течения РС, что уже может способствовать улучшению диагностики и прогнозированию. В ходе данной работы была показана зависимость развития разных типов течения РС от различных триггерных факторов с разной степенью воздействия на генетически обусловленные сформированные особенности иммунного реагирования.

В представленной научно-исследовательской работе подробно были проанализированы клинико-эпидемиологические и генетические данные 346 больного РС (ППРС, АВРС и типично протекающий РРС). Материал собирался на протяжении длительного интервала времени (с 2012 года) в разных регионах нашей страны - Москва, Тюмень, Екатеринбург и Новосибирск. Большое количество наблюдений и тщательная статистическая обработка полученного материала позволили получить данные, характеризующиеся научной новизной, а также вносят большой вклад в практическую неврологию, так как реализуют принцип персонализированной медицины.

Общая характеристика диссертационной работы. Представленная диссертационная работа Е.В. Поповой написана хорошим литературным языком и построена по классической схеме, изложена машинописным текстом на 196 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений и приложений. В работе представлено 25 таблиц и 18 рисунков.

Актуальность темы, цель и задачи исследования, новизна и практическая значимость представлены во введении.

В обзоре литературы подробно описаны этиологические факторы, патогенез, диагностика и современные подходы к патогенетической терапии РС. Представлены данные ранее проведенных эпидемиологических и генетических исследований РС, все особенности методологии проведения данных исследований. Подробно описаны сравнительные данные ранее проведенных исследований распространенности РС в зарубежных странах и в РФ. Обзор литературы диссертационной работы Е.В. Поповой указывает на глубокое изучение проблемы и обосновывает поставленные цель и задачи данной работы.

Во 2-й главе «Характеристика материала и методов исследования» автор подробно описала все этапы проведенного исследования, а также представлены методологии проведения генетического и эпидемиологического исследований. В «Приложениях» приведены все использованные опросники и шкалы, а также описан интересный

клинический случай. Набор пациентов с РС произведен согласно описанным критериям включения и указаны регионы, где производился набор больных (Москва, Екатеринбург, Тюмень, Новосибирск).

В 3-й главе «Собственные исследования» подробно описаны клинικο-демографические характеристики набранных групп больных РС, детально проведено их сравнение между собой и указаны выявленные отличия. Для трех исследуемых групп пациентов были выявлены специфические значимые комбинации полиморфизмов генов с факторами окружающей среды: для ППРС сочетание 7 ассоциаций комбинаций полиморфизмов генов с воздействием в период до появления первых клинических симптомов факторов внешней среды; для АВРС 2 значимые комбинации аллелей, изучаемых полиморфизмов с внешними факторами; для группы сравнения РС 5 значимых комбинаций аллелей изучаемых полиморфизмов в сочетании с воздействием внешних факторов до дебюта заболевания. Полученные в ходе проведения представленной диссертационной работы Е.В. Поповой данные доказывают отличия исследуемых групп по клинικο-эпидемиологическим и генетическим характеристикам. Результаты проведенного исследования позволяют не только определять прогноз типа течения в период дебюта заболевания, но и на этапе доклиническом в группах риска, что в свою очередь способствует разработке и внедрению профилактических мероприятий.

В главе «Заключение» проведено детальное обсуждение всех полученных результатов в сравнении с данными ранее проведенных международных исследований. Изучение клинικο-эпидемиологических и генетических особенностей при каждом типе течения РС позволяют реализовать персонализированный подход в терапии РС, что существенно снизит инвалидизацию больных

Выводы и практические рекомендации сформированы четко, убедительны, логически следуют из полученных результатов и полностью соответствуют поставленным задачам. Список литературы включает 144 источника (127 зарубежных и 17 отечественных), большая часть из которых опубликована за последние годы. Диссертация написана хорошим литературным языком. Оформление диссертационной работы соответствует требованиям, установленным Министерством образования и науки Российской Федерации.

Оценка автореферата. Автореферат построен по классическому образцу, отображает основные этапы научно-исследовательской работы, результаты и выводы, а также содержит полный объем исходных данных и иллюстрационных материалов. По написанию автореферата замечаний нет.

Достоверность материала и обоснованность научных положений и выводов. Достоверность представленных результатов не вызывает сомнений. Представленная диссертационная работа Е.В. Поповой выполнена на высоком научном и методическом уровне, в основе лежит набранный большой клинический материал с использованием

современных методов исследования, поставлены адекватные задачи. Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, хорошо аргументированы, логично следуют из полученных результатов и отображают содержание диссертационной работы, а также в полном размере соответствуют поставленным задачам.

Материалы диссертации активно обсуждались на неврологических конференциях и конгрессах за последние годы (в том числе с международным участием). По теме работы опубликовано 61 печатных работ, из них 53 в периодических рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для опубликования основных результатов диссертационных работ (47 в журналах ВАК и 6 статей в зарубежных англоязычных журналах).

Замечания

Замечаний к работе принципиальных нет. Немногочисленные стилистические погрешности не снижают ценности данной работы.

Заключение

Представленная диссертационная работа Екатерины Валериевны Поповой «Этиологические, эпидемиологические и патогенетические аспекты труднокурабельных, атипичных форм рассеянного склероза» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «14.01.11 – нервные болезни», является научно-квалифицированной работой, выполненной при научном консультировании профессора А.Н.Бойко, содержит решение актуальной научно-практической проблемы по применению методов комплексного эпидемиологического и генетического обследования больных РС с целью прогнозирования типа течения заболевания и определения своевременного адекватного алгоритма ведения с целью снижения рисков инвалидизации пациентов. Представленная диссертационная работа имеет важное научно-практическое значение для неврологии.

Диссертация Екатерины Валериевны Поповой полностью соответствует требованиям 9 пункта «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 (редакция от 21.04.2016г. №335), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, и ее автор заслуживает искомой степени доктора медицинских наук по специальности «14.01.11 – нервные болезни».

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики л/ф
ФГБОУ ВО КГМУ МЗ России,
доктор медицинских наук, профессор

Э.З. Якупов



Подпись доктора медицинских наук, профессора Э.З. Якупова

Подпись	<i>проф. Э.З. Якупова</i>	заверяю.
Ученый секретарь Ученого Совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,		
д.м.н., доцент <i>О.П. Радченко</i>		
« 08 »	11	20 19 г.

ЗАВЕРЯЮ: