



клинико-эпидемиологического и генетического исследований для разработки алгоритмов диагностики с целью прогнозирования не только на этапе дебюта заболевания, но и в группах риска.

Согласно проведенным к настоящему времени международным эпидемиологическим исследованиям отмечается рост распространенности РС во всем мире. Однако, большая часть данных исследований нацелена на рассеянный склероз в целом, без дифференцировки по типу течения (единичные исследования за рубежом посвящены ППРС и ни одного не было проведено с целью изучения АВРС). Проведение генетических исследований РС также весьма актуальны в настоящее время, так как позволяют получить ответы на множество вопросов, касающихся патогенеза заболевания и причин, лежащих в основе разнообразия клинических проявлений. Так, например, создана генетическая карта, куда к 2017 году была внесена информация более чем о 200 локусах, которые в разной степени вносят вклад в развитие заболевания. Комплексное клинико-эпидемиологическое и генетическое исследование способствует выявлению маркеров для прогнозирования течения заболевания уже на этапе первых клинических проявлений, что в свою очередь позволит разработать оптимальный алгоритм ведения каждого конкретного пациента.

Представленная диссертационная работа Е.В. Поповой является первым комплексным исследованием (эпидемиологическим и генетическим) популяции больных с ППРС и с АВРС в России, а АВРС еще и в мире. Проведенная научно-исследовательская работа позволила впервые доказать воздействие внешних факторов совместно с генетическими маркерами на формирование степени выраженности воспалительных реакций и нейродегенеративных процессов, разное соотношение интенсивности которых и определяет разные типы течения РС. Выявленные генетические и клинико-эпидемиологические маркеры способствуют облегчению прогнозирования течения РС уже на этапе дебюта, что позволяет своевременно определить правильный алгоритм ведения данной категории больных терапию и разработке профилактических мероприятий в группах риска (радиологически изолированный синдром, родственники пациентов). Таким образом, актуальность выбранной темы диссертационной работы Е.В. Поповой, ее практическая и теоретическая значимость очень высоки.

#### **Общая характеристика диссертационной работы.**

Диссертационная работа Е.В. Поповой построена по классической схеме, изложена на 196 страницах машинописного текста и состоит из следующих пунктов: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, собственные исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, список сокращений и приложения. В работе представлено 25 таблиц и 18 рисунков. Диссертационная работа написана хорошим литературным языком.

«Введение» содержит актуальность темы, цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость.

«Обзор литературы» содержит подробное описание этиологических факторов, патогенеза, диагностики, а также современные подходы к патогенетической терапии РС. Большое внимание уделено данным, полученным в ходе ранее проведенных эпидемиологических и генетических исследований РС, приведены сравнительные данные распространенности РС в различных странах. Литературный обзор демонстрирует высокую эрудированность автора в изучаемой проблеме.

В главе «Характеристика материала и методов исследования» описаны все этапы проведенного исследования, а также методологии проведения эпидемиологического и генетического исследований, описаны критерии набора пациентов с ППРС, РС и АВРС, указаны регионы, где производился набор больных (Москва, Новосибирск, Тюмень, Екатеринбург). Все использованные шкалы и опросники внесены в «Приложения» к диссертации.

В главе «Собственные исследования» автором подробно описаны клинико-демографические характеристики набранных групп, детально проведено их сравнение между собой и выявлены отличия. Отмечено, что для трех фенотипически различных по типу течения групп РС (ППРС, АВРС и РС) характерны разные сочетания ассоциаций комбинаций полиморфизма генов с внешними факторами: для ППРС IL4 rs2243250\*C/C, IL17A rs227591\*A/G, HLA-DRB1 rs3135388\*15(-)/15(-), PSMB9 rs17587\*G/G, CLEC16A rs6498169\*A/G, IL6 rs1800795\*C/C и IL4 rs2243250\*T/T в сочетании с воздействием в период до дебюта факторов внешней среды (экзотоксины, особенности питания, проживание в зоне промышленных предприятий) для АВРС сочетание IL6 rs1800795\*G/G с CLEC16A rs6498169\*A/A и IL4 rs2243250\*C/C с частыми острыми стрессовыми ситуациями в анамнезе; для РС сочетание IL6 rs1800795\*G/G, IL4 rs2243250\*C/C, IL17A rs227591\*A/G, CLEC16A rs6498169\*A/A, PSMB9 rs17587\*G/G) и воздействие внешних факторов до дебюта заболевания (особенности питания, контакт с вредными веществами). Полученные в ходе представленной диссертационной работы Е.В. Поповой данные убедительно доказывают, что в основе разнообразия течения РС лежат именно сочетание выявленных специфических генетических маркеров и факторов внешней среды, под действием которых и происходит формирование разной степени иммунологического реагирования, что и обуславливает разное соотношение выраженности воспаления и нейродегенерации. Применение полученных в ходе исследования данных уже в рутинной неврологической практике позволит не только эффективно подбирать терапию сразу после первых клинических признаков заболевания и минимизировать риски инвалидизации больных, но и разрабатывать профилактические мероприятия для групп риска (радиологически изолированный синдром, семейные случаи).

В главе «Заключение» Е.В.Поповой проведено детальное обсуждение полученных в ходе научно-исследовательской работы результатов в сравнении с данными мировой литературы. Отмечено, что в основе формирования типа течения заболевания лежат генетически обусловленные сформированные особенности иммунного реагирования. Для формирования разного соотношения воспаления и нейродегенерации при разных типах течения РС (ППРС, АВРС и РРС) необходимо наличие не только разного набора пусковых факторов в сочетании с разными комбинациями генетических маркеров, но и разная степень воздействия. Изучение выявленных особенностей позволяет прогнозировать индивидуальный профиль пациента с последующим подбором индивидуальной патогенетической терапии, что и лежит в основе принципа персонифицированной медицины.

«Выводы» и «практические рекомендации» конкретны, убедительны, логически следуют из полученных в ходе работы результатов и полностью соответствуют поставленным автором задачам. Список литературы включает 144 источника, большая часть которых опубликована за последние годы (17 отечественных и 127 зарубежных). Диссертационная работа Е.В. Поповой написана хорошим литературным языком и оформлена согласно требованиям, установленным Министерством образования и науки Российской Федерации.

#### **Личный вклад автора**

Автором лично проведена основная работа на всех этапах научного исследования: проведен анализ источников литературы, на основе которого грамотно составлен обзор. Автором предложен дизайн исследования, самостоятельно определены цель и задачи, проведено эпидемиологическое тестирование, сбор образцов крови для генетического исследования, подготовка анализируемого материала и самостоятельная комплексная статистическая обработка, а также углубленный анализ полученных результатов и интерпретация данных с последующей публикацией результатов.

#### **Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов.**

Достоверность полученных в ходе диссертационной работы Е.В. Поповой результатов не вызывает сомнения, так как они получены на большом клиническом материале и обоснованы тщательным анализом с использованием современных статистических методов. Работа выполнена на очень высоком научном и методическом уровне, с использованием современных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Большое количество наблюдений и тщательный комплексный статистический анализ позволил автору сделать полностью обоснованные выводы и практические рекомендации, закономерно вытекающие из полученных результатов, отражающие содержание диссертации и полностью соответствующие поставленным задачам.

Материалы диссертационной работы Е.В. Поповой активно обсуждались на крупных 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).

### **Теоретическая и практическая значимость полученных результатов.**

В представленной диссертационной работе Е.В. Поповой обоснованы методологии проведения комплексного эпидемиологического и генетического обследования больных РС, при помощи которых возможно получение важной информации, касающейся особенностей разных вариантов течения РС. Выявление данных особенностей на этапе дебюта заболевания может улучшить диагностику и прогноз. В ходе проведенной работы решена важная научно-практическая задача – показана зависимость развития разных типов течения РС от различных пусковых факторов с разной степенью воздействия на генетически обусловленные сформированные особенности иммунного реагирования. Все это позволяет и своевременно прогнозировать тип течения заболевания на этапе дебюта, и в группах риска (радиологически изолированный синдром, семейные случаи), что, соответственно, способствует своевременной разработке адекватных алгоритмов ведения для каждого конкретного пациента и профилактических мер. Большое количество наблюдений в совокупности с тщательным комплексным статистическим анализом позволили Е.В. Поповой получить данные, имеющие приоритет и научную новизну, разработать принципы комплексного подхода к ведению больных РС, что безусловно имеет большое значение для практической неврологии.

### **Замечания:**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Е.В. Поповой нет. Имеются отдельные стилистические погрешности. Данные замечания не снижают ценности работы.

### **Вопросы:**

По ходу ознакомления с диссертационной работой Е.В. Поповой каких-либо вопросов не возникло. Автор подробным образом описал полученные результаты и сопоставил с имеющимися к настоящему времени международными данными, логично сформировал выводы, практическую и научную значимость. Все это указывает на глубокое погружение автора в тему научной работы.

### **Заключение:**

Таким образом, диссертационная работа Поповой Екатерины Валериевны «Этиологические, эпидемиологические и патогенетические аспекты труднокурабельных,

