

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Давыдовской Марии Вафаевны** на диссертационную работу **Коробко Дениса Сергеевича** «Клинико-генетическое исследование рассеянного склероза (на примере популяции Новосибирской области)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.01.11» – «нервные болезни».

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Д.С.Коробко посвящена одной из актуальных тем современной неврологии – изучению этиологических факторов развития рассеянного склероза (РС), патогенетической роли генетической характеристики пациентов в развитии особенностей клинической картины заболевания, скорости прогрессирования рассеянного склероза. В настоящий момент доказано, что патогенез этого сложного аутоиммунного заболевания обусловлен не только факторами внешней среды, но и наследственной предрасположенностью пациента. Известно, что генетическая предрасположенность к РС реализуется полигенной системой, ответственной за формирование иммунного ответа, при этом определяющее значение отдается определенному набору аллелей генов главного комплекса гистосовместимости. Несмотря на большое количество современных исследований по изучению генетики рассеянного склероза, в настоящее время отсутствует полное понимание генетических механизмов инициации данного патологического процесса, не определены генетические маркеры – предикторы, обуславливающие характер

течения и клиническую активность заболевания, окончательно не понятна клинико-генетическая особенность семейных случаев рассеянного склероза. Все вышесказанное определяет актуальность настоящей диссертационной работы.

Основной целью исследования было оценить роль полиморфизмов генов иммунной системы в предрасположенности к рассеянному склерозу и формировании клинической картины заболевания на примере популяции больных Новосибирской области.

Достоверность и новизна результатов работы

Диссертантом в работе было раскрыто несколько важных аспектов генетического участия в патогенезе рассеянного склероза. Так в работе было показано, что у больных рассеянным склерозом на основании результатов генотипирования подтверждено влияние полиморфизмов генов цитокинов на риск развития РС в исследованной когорте. В качестве генетических факторов риска РС в популяции Новосибирской области можно рассматривать носительство аллеля T полиморфного локуса rs3135388 и аллеля T полиморфного варианта rs1883832 CD40. Автором продемонстрировано достоверное влияние генетических факторов на фенотипическую экспрессию РС на примере полиморфных вариантов нескольких генов.

Большой раздел диссертационной работы посвящен клинико-генетическим особенностям семейных случаев рассеянного склероза. Как правильно отмечено диссертантом, риск развития рассеянного склероза у родственников пациентов с РС в 15-50 раз выше, чем в популяции в целом. В тоже время отсутствует четкое понимание клинических особенностей семейного РС, что требует дальнейшего изучения данной проблемы на разных когортах пациентов. Автором

было подтверждено на примере сибирской когорты наличие особенностей фенотипа семейного РС: семейные случаи РС характеризовались более мягким, доброкачественным течением с медленной скоростью прогрессирования, отсутствием первично-прогрессирующих форм. Молекулярно-генетический анализ семейных случаев показал, что у пациентов, имеющих родственников с РС, отмечена большая частота аллеля Т полиморфизма rs3135388. Эти данные служат основанием для дальнейшего генетического изучения пациентов с РС и их родственников, что может впоследствии раскрыть проблему возникновения данного хронического заболевания у лиц молодого возраста.

Достоверность полученных результатов, выводов не вызывает сомнения: диссертационная работа выполнена на большом материале с проведением оценки клинической картины и использованием современных методик молекулярно-генетического исследования, что позволило провести комплексный клинико-генетический анализ рассеянного склероза. Автором использовались современные методы статистического анализа полученных данных.

Научная и практическая значимость

Результаты, полученные в ходе данного клинико-генетического исследования, имеют фундаментальное значение, вносят вклад в представление о роли полиморфизмов генов иммунной системы в развитии генетической предрасположенности к рассеянному склерозу и многообразии клинической картины данного заболевания. Они могут послужить основой для последующих исследований по генетике рассеянного склероза.

Также необходимо отметить, что проведенная диссертантом работа обладает не только высокой теоретической ценностью, но и

имеет существенную значимость для практической неврологии. Результаты данной работы могут быть использованы при проведении профилактических мероприятий в семьях пациентов с рассеянным склерозом. Выявленные данные об определенных ассоциациях аллельных вариантов полиморфизмов с клиническими характеристиками РС и ответом на иммуномодулирующую терапию могут способствовать формированию персонализированного подхода к терапии различных групп пациентов с рассеянным склерозом. Полученные диссертантом данные могут служить основой для разработки фармакогеномного подхода к терапии рассеянного склероза.

Полученные результаты и выводы диссертации могут быть использованы в научных исследованиях по изучению демиелинизирующих заболеваний и, в частности, рассеянного склероза, а также в педагогической работе на кафедрах медицинских вузов.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле и включает введение, обзор литературы, главу описания материала и методов исследования, 3х глав с результатами собственных исследований, главу обсуждения результатов, выводы, практические рекомендации, списка использованной литературы, списка используемых сокращений и приложение. Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, включает 25 таблиц и 14 рисунков. Диссертация написана хорошим литературным языком, содержит подробный обзор отечественной и зарубежной литературы (260 источников, в том числе 67 отечественных и 193 иностранных работ). В литературном обзоре раскрыты современные сведения об этиопатогенетических аспектах рассеянного склероза с обоснованием роли цитокинов в патогенезе

данного заболевания, изложено современное состояние проблемы изучения генетических факторов при данном заболевании, раскрыты клинические особенности протекания спорадического и семейного рассеянного склероза. Автором обоснована научная целесообразность проведения настоящего исследования. Глава «Материал и методы исследования» содержит подробную клиническую характеристику исследуемой группы пациентов (326), контрольной группы (575) и методов исследования. Обследование пациентов проводилось с сентября 2009 по декабрь 2012 и включало стандартное клиническое обследование (тщательный сбор анамнеза, включая семейный, физикальный и неврологический осмотр), МРТ-исследование на высокопольном томографе, молекулярно-генетическое исследование. В рамках исследования использовалась специально разработанная формализованная анкета, включающая демографические данные, медицинскую информацию и генетический статус. Статистический анализ полученных результатов проводился на Intel-совместимом персональном компьютере с использованием статистических программ Statistica for Windows, v.8.0 (StatSoft, Inc.) и языка программирования R (version 2.11.0). Были применены адекватные методы статистической обработки результатов. Третья, четвертая и пятая главы диссертации содержат анализ полученных автором результатов и их обсуждение. В главе «Обсуждение результатов» обобщены результаты собственных исследований, проведены аналогии с работами других авторов и подчеркнута то новое, что показано Д.С.Коробко по сравнению с литературными данными. Выводы написаны четко и логично вытекают из содержания диссертации. Таким образом, объем и структура диссертационной работы полностью соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к научным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

Научные результаты диссертации в полной мере опубликованы в 17 печатных работах в центральных медицинских изданиях, из них в 5 статьях в рецензируемых ВАК журналах, 2 – в рецензируемых зарубежных изданиях. Материалы диссертации доложены на научных конференциях, в том числе на международных конгрессах. Автор удостоен Грамоты за лучшую научную работу в области демиелинизирующих заболеваний (РОКИРС, г. Казань, сентябрь 2013 г.)

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертационной работы Д.С. Коробко полностью соответствует основным положениям диссертации: в нем отражена актуальность научного исследования, сформулированы цель и задачи, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, изложены основные результаты и их обсуждение, сформулированы выводы и даны практические рекомендации.

Замечания к работе

Замечаний, снижающих качество исследования и влияющих на практические результаты диссертации, нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Коробко Дениса Сергеевича «Клинико-генетическое исследование рассеянного склероза (на примере популяции Новосибирской области)» является научно-квалификационной,

самостоятельно-квалифицированной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Н.А. Малковой, содержащей решение актуальной задачи, имеющей существенное значение для неврологии. Диссертационная работа полностью удовлетворяет требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Д.С. Коробко заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – «нервные болезни».

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор
кафедры неврологии,
нейрохирургии и медицинской генетики
лечебного факультета ГБОУ ВПО
« РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

 **М.В.Давыдовская**

127018, г. Москва, ул. Двинцев, д.6, тел. 8 495 94019 37

