

рассеянного склероза, как замечено автором, в настоящее время отсутствуют глубокое понимание механизмов, инициирующих развитие заболевания. До сих пор нет какого-то одного достоверного генетического маркера-предиктора для прогнозирования характера течения, клинической активности рассеянного склероза. В связи с появлением всё большего количества препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС) такой подход мог бы стать очень полезным для практикующих неврологов. Все вышеперечисленные положения обуславливают актуальность изучения патогенетической роли полиморфизмов генов цитокинов у больных рассеянным склерозом и послужили основанием для постановки цели исследования: оценить роль полиморфизмов генов иммунной системы в предрасположенности к рассеянному склерозу и формировании клинической картины заболевания на примере популяции больных Новосибирской области.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Коробко Д.С. не вызывает сомнений.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертация Д.С. Коробко выполнена в соответствии с основными направлениями научных работ кафедры клинической неврологии и алгологии ФПК и ППВ и является фрагментом плана научно-исследовательской работы Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Решение поставленных в работе задач будет способствовать совершенствованию дифференцированного, индивидуального подхода и выбору медикаментозной терапии при ведении различных групп пациентов с рассеянным склерозом.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Впервые на репрезентативной этнически однородной группе русских, проживающих в Новосибирской области, проведено клинико-генетическое исследование больных рассеянным склерозом с использованием полиморфных локусов генов *TNF- α* , *TNFRSF1A*, *CD40*, *KIF1B*. Впервые создана коллекция образцов ДНК больных РС в Новосибирской области. Дополнена информация о вкладе полиморфизма гена *CD40* в формирование наследственной предрасположенности к заболеванию. Обнаружены маркеры повышенного риска развития РС у жителей Новосибирской области: аллель *T* полиморфного локуса rs3135388, аллель *T* в локусе rs1883832 гена *CD40* и аллель *G* полиморфизма rs1800629 гена *TNF α* вне зависимости от пола, возраста и семейного анамнеза. Выявлено, что ассоциация полиморфизма rs1800629 гена *TNF α* с рассеянным склерозом индуцирована HLA-DRB1*15.

Впервые определено прогностическое значение носительства отдельных аллельных вариантов изученных полиморфизмов генов *CD40*, *TNF- α* и полиморфизма rs3135388 в отношении клинических особенностей заболевания (скорость прогрессирования, тип течения, среднегодовое количество обострений).

Установлено, что отдельные полиморфные варианты гена *CD40* ассоциированы с эффективностью специфической иммуномодулирующей терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (глатирамера ацетата и интерферон бета-1а в/м).

Описаны семейные случаи РС в Новосибирской области. Установлены клинико-генетические особенности и прежде всего, более мягкое, доброкачественное течение семейного РС с отсутствием прогрессирующих форм в Новосибирской области. По данным диссертации автором опубликованы 17 печатных работ, результаты проведенного исследования доложены на российских и зарубежных конференциях.

Значимость полученных результатов исследования для науки и практики

Результаты, полученные в ходе данного клинико-генетического исследования, имеют фундаментальное значение, способствуют уточнению региональных особенностей генетических факторов риска рассеянного склероза, детализации определенных аспектов этиопатогенеза рассеянного склероза и могут послужить основой для последующих исследований по генетике РС.

Так, показано, что шанс развития заболевания в популяции Новосибирской области увеличивает носительство определенных риск-аллелей полиморфизмов генов иммунного ответа. Выявленные данные о влиянии генетических факторов на фенотипическую экспрессию РС способствуют пониманию закономерностей течения РС, включая такие ключевые параметры как скорость прогрессирования и частоту обострений заболевания. Установлены клинико-генетические особенности фенотипа семейного рассеянного склероза в Новосибирской области более доброкачественное течение с медленной скоростью прогрессирования, отсутствие первично-прогредиентных форм, наибольшая конкордантность по клиническому течению в парах сиблингов; более высокая частота аллеля *T* полиморфизма rs3135388В.

Результаты данной работы имеют большую практическую значимость для современной неврологии, могут быть использованы при проведении профилактических мероприятий в семьях пациентов РС и оценки предрасположенности к заболеванию у лиц, имеющих случаи РС у кровных родственников. Выявленные данные об ассоциациях аллельных вариантов полиморфизмов с клиническими характеристиками РС и ответом на терапию ПИТРС дадут возможность специалистам использовать их в качестве дополнительных прогностических факторов, что будет способствовать совершенствованию дифференцированного, индивидуального подхода к

выбору медикаментозной терапии при ведении различных групп пациентов с РС. Также полученные данные создают основу для разработки фармакогеномного подхода при РС с определением терапевтической эффективности и рефрактерности при данном заболевании. Результаты исследования могут быть рекомендованы для учебно-методического процесса в ВУЗах в курсах неврологии, общей и медицинской генетики, на факультете последипломного образования.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в постановке задач и обосновании их достижения. Автором проанализированы 262 источника литературы. Весь клинический материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован лично автором. Таким образом, диссертация Коробко Д.С. является законченной самостоятельной работой.

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертации опубликовано 17 работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 2 – в рецензируемых зарубежных изданиях. В опубликованных работах и автореферате основные результаты, положения и выводы диссертационной работы изложены полностью.

Рекомендации по дальнейшему использованию полученных в работе результатов и выводов

Результаты и выводы диссертационной работы рекомендуется использовать в работе центров рассеянного склероза, прежде всего для прогнозирования скорости прогрессирования и клинической активности заболевания, а также ответа на иммуномодулирующую терапию первой линии, что будет способствовать совершенствованию дифференцированного,

индивидуального подхода к выбору медикаментозной терапии при ведении различных групп пациентов с рассеянным склерозом. Результаты исследования могут быть использованы при проведении профилактических мероприятий в семьях пациентов РС и оценки предрасположенности к заболеванию у лиц, имеющих случаи РС у кровных родственников. Кроме того, результаты, полученные автором, могут быть использованы в учебном процессе для студентов, интернов, ординаторов, врачей-неврологов.

Результаты диссертационной работы Д.С. Коробко имеют важное значение для науки, в связи с чем рекомендуется сотрудникам кафедры клинической неврологии и алгологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО НГМУ продолжать и развивать исследования и сообщать о них научной общественности.

Недостатки работы

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению работы нет. Можно рекомендовать автору продолжить в будущем исследование семейных случаев рассеянного склероза и развивать фармакогеномный подход.

Заключение

Таким образом, диссертация Коробко Дениса Сергеевича «Клинико-генетическое исследование рассеянного склероза (на примере популяции Новосибирской области)», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи – определение прогностического значения клинико-генетических ассоциаций для больных рассеянным склерозом. По методическому уровню, новизне, научно-практической значимости полученных результатов диссертация Коробко Дениса Сергеевича «Клинико-генетическое исследование рассеянного склероза (на примере популяции Новосибирской области)»,

соответствует критериям, установленным п.9 Положения о порядке присуждения учёных степеней, утверждённым Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Отзыв обсуждён и утверждён на научной конференции кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России.

Протокол №4 от 15.04.2014

Зав.кафедрой нервных болезней и нейрохирургии
лечебного факультета

ГБОУ ВПО Первый МГМУ

им. И.М.Сеченова Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Владимир Анатольевич Парфёнов

Тел. 8 499 248 69 22

Адрес: Москва, 119002, ул.Россолимо, д.11, стр.1

Подпись д.м.н., профессора В.А.Парфёнова

ЗАВЕРЯЮ:

Учёный секретарь

ГБОУ ВПО Первого МГМУ

им.И.М.Сеченова Минздрава

О.Н.Воскресенская

