

Федеральное ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

**БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3 тел. (3472) 72-41-73, факс 72-37-51

<http://www.bashgmu.ru>

E-mail: rectorat@bashgmu.ru

ОКПО01963597 ОГРН 1020202561136

ИНН/КПП 0274023088 КПП027401001

№ _____
№ _____ от _____

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Бахтияровой Клары Закиевны на диссертацию Арбузовой Елены Евгеньевны «Влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов *KIF1B*, *ZFHX4*, *ZFAT*, *STARD13* и *CIT* на клинические проявления рассеянного склероза в Пермском крае», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

1. **Актуальность избранной темы диссертационного исследования для медицинской науки и практики обусловлена** достаточно высокой распространенностью рассеянного склероза (РС) в Российской Федерации, в том числе – на территории Пермского края, поражением и инвалидизацией лиц молодого возраста, большими фармакоэкономическими затратами на лечение пациентов. Наличие семейных случаев заболевания, увеличение риска его развития при заболевании родственников первой линии, указывают на значимую роль генетических факторов в патогенезе РС. На сегодняшний день установлена лишь ассоциация риска развития РС с некоторыми аллелями генов локуса главного комплекса гистосовместимости, однако большое количество работ посвящено выявлению ассоциаций полиморфизмов других генов с развитием заболевания, как и настоящая работа. Наименее изучен в мировой литературе вопрос о влиянии генетических факторов на эффективность терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС).

В связи с этим остается актуальным поиск генетических маркеров, влияющих не только на течение заболевания, но и эффективность его лечения. Для выявления клинико-генетических ассоциаций, как наиболее точный метод, применяется полногеномный поиск ассоциаций, однако исследования по методу ген-кандидат, основанные на результатах крупномасштабных поисков, не теряют своей актуальности и могут быть использованы для исследования небольших выборок. В настоящей работе выбраны полиморфные локусы генов, которые ранее показали ассоциации с эффективностью лечения препаратами интерферона-В, а также полиморфный локус (участок) гена KIF1B, показавший в ранее проведенных исследованиях противоречивые результаты в отношении риска развития РС. На территории РФ четыре из пяти полиморфизмов изучены впервые, что не ставит под сомнение научную новизну работы.

2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации соискателем. Автором сформулированы основные задачи исследования: определить ассоциации изучаемых полиморфных локусов генов с риском развития РС, его прогрессированием, а также выраженностью клинических проявлений, в том числе, при лечении различными ПИТРС.

Диссертационное исследование обладает достаточной мощностью для получения научно обоснованных положений. Проведено комплексное обследование 206 пациентов с установленным диагнозом РС и 80 практически здоровых добровольцев. Для решения поставленных задач автором проведено клиническое и молекулярно-генетическое исследование с использованием шкал оценки поражения нервной системы при РС: EDSS, Scripps, FSS, Arm-index. Клинико-генетические ассоциации устанавливались при помощи современных методов статистической обработки с использованием программных пакетов Statistica 10. и SnpStats.

Логика, последовательность и достаточный объем клинического исследования, проведенного Арбузовой Е.Е., позволяют внести теоретический вклад в представления о генетической предрасположенности к РС, а также могут служить основой для разработки персонализированного подхода к терапии. Диссертационный материал изложен последовательно, тема диссертации, цели и задачи соответствуют полученным новым научным результатам. Объем проведенного исследования достаточен для обоснования выводов. Высокая степень обоснованности положений, выводов и рекомендаций не вызывают сомнения, так как логично вытекают из представленной работы, имеют высокую степень доказательности.

3. Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций. Диссертационная работа проведена на достаточной выборке с применением современных методов исследования и статистической обработки данных, что отвечает требованиям доказательной медицины и подтверждает достоверность полученных результатов. Научная новизна заключается в выявлении ассоциаций аллелей и генотипов однонуклеотидных полиморфизмов генов ZFAT, CIT и STARD13 с развитием рассеянного склероза, а также подтверждении ранее полученных данных относительно влияния аллели C rs10492972 KIF1B на развитие заболевания на выборке больных Пермского края. Изучение полиморфизмов генов ZFHX4, ZFAT, STARD13 и CIT впервые проводилось на территории Российской Федерации, ранее они показали ассоциации лишь с ответом на терапию интерферонами, но как факторы развития РС изучены не были.

Учитывая возможное взаимное влияние генов друг на друга, впервые проведен анализ множественного сочетания аллелей с развитием РС и выраженностью его клинических проявлений. Автором определено, что наличие у больного сочетания аллелей T, G, T, C, A однонуклеотидных полиморфизмов rs10492972 (*KIF1B*), rs11787532 (*ZFHX4*), rs9527281 (*STARD13*), rs7308076 (*CIT*), rs733254 (*ZFAT*) связано со скоростью

прогрессирования РС при лечении препаратами интерферона-В (приоритет изобретения от 22.03.19 №2019108392). Исследование титра связывающих антител к препаратам интерферона-В не показало значимых ассоциаций с выраженностью клинических проявлений РС в группе больных, получающих интерферонотерапию, что может говорить о несущественном влиянии их на эффективность препарата.

4. Оценка практической значимости. Несмотря на большой вклад результатов диссертационной работы в фундаментальные знания, работа имеет и практическую направленность. Результаты генетического исследования могут быть использованы в качестве метода прогнозирования скорости прогрессирования рассеянного склероза на этапе выбора ПИТРС (приоритет изобретения от 22.03.19 №2019108392).

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре неврологии и медицинской генетики и кафедре факультетской терапии №2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. По итогам работы подготовлены методические рекомендации по генетическому исследованию больных РС, используемые в лечебно-профилактической работе Центра рассеянного склероза ГБУЗ ПК «Ордена «Знак почета» Пермская краевая клиническая больница», а также лаборатории иммуногенетики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

5. Оценка содержания диссертации, ее завершенность, публикации автора. Рукопись диссертации представлена в объеме 134 страниц машинописного текста; состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический список включает 188 источников, в том числе 24 отечественных и 144 зарубежных. Работа иллюстрирована 39

таблицами и 34 рисунками. Содержание диссертации, ее доказательная база и выводы в достаточном объеме отражены в автореферате. Объем публикаций по теме диссертации достаточный и полностью отражает полученные результаты. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 4 – в журналах, рецензируемых ВАК, опубликованы практические рекомендации для центра рассеянного склероза, получен приоритет изобретения.

Таким образом, достоверность результатов, сформулированных положений и выводов подтверждена достаточным объемом исследований, выполненных с применением современных методов диагностики и подвергнутых корректной статистической обработке. Задачи исследования соответствуют теме работы и позволяют достичь поставленную цель. Выводы сформулированы грамотно, соответствуют цели и задачам исследования и логично вытекают из полученных результатов. Тема диссертации Арбузовой Е.Е. «Влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов *KIF1B*, *ZFHX4*, *ZFAT*, *STARD13* и *CIT* на клинические проявления рассеянного склероза в Пермском крае» соответствует паспорту специальности 14.01.11 – нервные болезни. Существенных замечаний к работе нет. Имеются незначительные погрешности стиля и терминологий как в автореферате, так и в диссертации. Желательно было бы использовать термин ассоциации, а не влияние полиморфных локусов (участков) генов на клинические проявления заболевания, скорость прогрессирования РС и т.д.

При работе с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. На основе каких критериев выбраны исследуемые гены, не участвующие в иммунорегуляции? Какова их функциональная значимость в патогенезе РС? К сожалению, информация, представленная в обзоре, касается больше роли исследуемых генов в онкологических заболеваниях, а не РС.

2. Принимали ли во внимание при формировании выборки наличие у пациентов с РС и здоровых людей других аутоиммунных заболеваний, имеющих значение в патогенезе заболевания, влияющих на его течение?
3. В результатах работы (подраздел 6.7) указывается, что «Положительными на наличие связывающих антител считались сыворотки, где оптическая плотность была более 1,2 [184]. Из 88 обследованных положительные пробы выявлены лишь у 5 человек, получающих терапию интерферонами». В связи с этим при проведении анализа корреляций использовались данные этих 5-ти человек или всех 88 обследованных?
4. В своей работе Вы неоднократно обращаете внимание на то, что результаты полногеномных исследований и исследований отдельных полиморфизмов крайне противоречивы и порой невоспроизводимы; что по этому поводу вы можете сказать на основе результатов вашей работы?
5. Проводились ли подобные исследования в мире в других этнических группах, помимо русской?

Вопросы носят уточняющий характер и не значимы в отношении сути диссертации.

6. Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней».

Диссертация Арбузовой Елены Евгеньевны «Влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов *KIF1B*, *ZFHX4*, *ZFAT*, *STARD13* и *CIT* на клинические проявления рассеянного склероза в Пермском крае», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи неврологии – выявления генетической предрасположенности к рассеянному склерозу и персонализированного назначения препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза.

Диссертация соответствует требованиям, установленным п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Арбузова Елена Евгеньевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - «нервные болезни».

Профессор кафедры неврологии
Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Башкирский
государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Бахтиярова

Бахтиярова Клара Закиевна

10.01.2020.

450008, Республика Башкортостан, г.Уфа, ул.Ленина,3

Телефон +7(347) 2721160

e-mail: rectorat@bashgmu.ru <http://bashgmu.ru/>

Подпись:

К.З. Бахтиярова

Заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО БГМУ

Минздрава России

