

УТВЕРЖДАЮ

Ректор

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

Д. М. Н., профессор

Игорь Олегович Маринкин

2020 г.

10.01.2020 № 170-22/01
На _____ от _____



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

о научно-практической ценности диссертации

Арбузовой Елены Евгеньевны «Влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов KIF1B, ZFNH4, ZFAT, STARD13 и CIT на клинические проявления рассеянного склероза в Пермском крае», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.11 – нервные болезни

Актуальность темы исследования. Диссертационная работа Арбузовой Елены Евгеньевны посвящена важной для современной медицины проблеме – влиянию полиморфизмов некоторых неиммунных (не-HLA) генов на клинические проявления и течение рассеянного склероза, а также поиску генетических маркеров, ассоциированных с эффективностью препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. Во всем мире, в том числе Пермском крае, ежегодно увеличивается количество больных рассеянным склерозом, возрастают при этом и экономические затраты на лечение. Высокое медико-социальное значение изучаемой проблемы определяет трудоспособный возраст, увеличивающийся процент инвалидизации и снижение качества жизни больных рассеянным склерозом. В настоящее время неоспорима роль генетической предрасположенности к рассеянному склерозу, который является полигенным

заболеванием. Помимо доказанного участия гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) в патогенезе заболевания, в последние годы обсуждается связь других не-HLA генов с клиническими проявлениями, течением и ответом на терапию при рассеянном склерозе. Всё это безусловно обосновывает актуальность проблемы рецензируемого исследования.

Цель исследования сформулирована чётко. Задачи диссертационной работы направлены на выявление ассоциаций аллелей и генотипов однонуклеотидных полиморфизмов генов *KIF1B* (rs10492972 T/C), *ZFHX4* (rs11787532 C/G), *STARD13* (rs9527281 G/T), *CIT* (rs7308076 C/T), *ZFAT* (rs733254 A/C) с риском развития, выраженностью клинических проявлений рассеянного склероза, а также поиск клиничко-генетических ассоциаций в зависимости от вида получаемой терапии, что позволит обосновать лечебные мероприятия для достижения максимально эффективных результатов в процессе лечения пациентов рассеянным склерозом.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов. Диссертация оформлена в соответствии с принятыми требованиями, изложена на 134 страницах. Структура диссертации четкая и логичная. Работа построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, глав с анализом собственных исследований, главы обсуждений полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Диссертация иллюстрирована 34 рисунками и 39 таблицами.

Научная новизна работы обусловлена в первую очередь тем, что впервые проведено клиничко-генетическое исследование больных рассеянным склерозом на территории Пермского края. Впервые в России даны характеристики и проведены клиничко-генетические ассоциации полиморфизмов rs11787532 гена *ZFHX4*, rs9527281 гена *STARD13*, rs7308076 гена *CIT*, rs733254 гена *ZFAT* у больных с рассеянным склерозом. Впервые доказано преобладание аллели генотипа C/T однонуклеотидного полиморфизма rs10492972 *KIF1B*, а также генотипов G/T и T/T rs9527281 *STARD13* в группе здоровых лиц, а генотипа A/C и аллели C rs733254 *ZFAT* и аллели T rs10492972 *KIF1B* – в группе больных рассеянным

склерозом. Впервые определено, что комбинация аллелей однонуклеотидных полиморфизмов rs10492982 гена *KIF1B*, rs11787532 гена *ZFHX4*, rs9527281 гена *STARD13*, rs7308076 гена *CIT*, rs733254 гена *ZFAT* T,G,G,C,C ассоциирована с риском развития рассеянного склероза, а на степень неврологического дефицита и скорость прогрессирования рассеянного склероза значимое влияние оказывают сочетания аллелей C,G,G,C,C и T,G,T,C,A изученных полиморфизмов. Впервые установлено, что сочетания аллелей T,G,T,C,A и T,C,G,C,A, ассоциированы с более высокой скоростью прогрессирования рассеянного склероза в группе больных, получающих препараты интерферона-бета (справка о приоритете изобретения №2019108392 от 22.03.2019, соавторы Н.В. Селянина, А.В. Кривцов).

Обоснованность научных положений и выводов. Достоверность результатов и сформулированных положений и выводов подтверждена достаточным объемом исследований, выполненных с привлечением современных методов диагностики и подвергнутых корректной статистической обработке. Задачи исследования соответствуют теме работы и позволяют достичь поставленной цели. Выводы грамотно сформулированы, адекватны цели и задачам исследования и вытекают из полученных автором материалов.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.11 - нервные болезни, в области исследований п.1 «Нейрогенетика, наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы», п.4 «Демиелинизирующие заболевания нервной системы», п.20 «Лечение неврологических больных и нейрореабилитация».

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики. Впервые проведено клинико-генетическое исследование больных РС на территории Пермского края, выявлены ассоциации аллелей, их комбинаций и генотипов и выраженностью его клинических проявлений. Полученные результаты дополняют известные данные о распространенности генотипов и аллелей изучаемых не-HLA-однонуклеотидных полиморфизмов; могут внести

вклад в разработку персонифицированных программ генетического консультирования родственников больных РС, а также могут служить основой для разработки методики персонифицированной терапии РС, на основании чего разработан патент «Способ прогнозирования течения РС у больных, получающих препараты интерферона-бета». Исследование больных по полиморфным маркерам rs10492972 (KIF1B), rs11787532 (ZFHX4), rs9527281 (STARD13), rs7308076 (CIT), rs733254 (ZFAT) рекомендовано в качестве дополнительного критерия выбора ПИТРС «первой линии»: при наличии у больного сочетания аллелей T,G,T,C,A можно ожидать более высокую скорость прогрессирования при назначении препаратов интерферона-бета.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Полученные данные возможно включить в рекомендации для врачей центров рассеянного склероза по использованию молекулярно-генетического исследования больных рассеянным склерозом, а также использовать в учебном процессе в медицинских ВУЗах.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из которых 4 статьи – в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ. Имеется справка о приоритете изобретения №2019108392 от 22.03.2019 «Способ прогнозирования скорости прогрессирования рассеянного склероза у больных, получающих терапию препаратами интерферона-бета» (Арбузова Е.Е., Селянина Н.В., Кривцов А.В.). Материалы исследования доложены и обсуждены на конференциях международного, российского, регионального уровней.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п.25 Положения о присуждении ученых степеней.

Представленная работа является законченным самостоятельно

выполненным научным исследованием, актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость которого не вызывают сомнения. Принципиальных замечаний по работе нет.

При изучении работы возникли некоторые вопросы, которые стоило бы обсудить при защите работы:

1. Можно ли на основании полученных Вами данных говорить о том, что сочетание аллелей T,G,T,C,A и T,C,G,C,A прогнозирует неэффективность препаратов интерферонов – бета у этих пациентов?
2. Есть ли у Вас данные о клинико – генетических ассоциациях у пациентов, получающих терапию натализумабом.

Заключение. Диссертация Арбузовой Елены Евгеньевны на тему «Влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов *KIF1B*, *ZFHX4*, *ZFAT*, *STARD13* и *CIT* на клинические проявления рассеянного склероза в Пермском крае», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - нервные болезни, является самостоятельно выполненной, законченной научно-квалификационной работой. Актуальность темы исследования и методический уровень отвечают современным требованиям. Новизна полученных данных и их применение в практическом здравоохранении делают возможным считать работу законченным научным исследованием, которое посвящено решению важной научной задачи в неврологии – оценке роли однонуклеотидных полиморфизмов нерегулирующих иммунитет генов *KIF1B* (rs10492972), *ZFHX4* (rs11787532), *STARD13* (rs9527281), *CIT* (rs7308076), *ZFAT* (rs733254) в патогенезе рассеянного склероза и определении их прогностической значимости в отношении риска прогрессирования заболевания. Диссертационная работа имеет важное научное и практическое значение для неврологии и медицинской генетики.

Рецензируемая диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и изложенным в п. 9 «Положения о присуждения ученых степеней» ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации,

