

Сведения о результатах публичной защиты

Галиуллина Тимура Рифовича «Клинико-генетическая характеристика рассеянного склероза в Республике Башкортостан на основании 20-летнего проспективного исследования», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.24. Неврология.

Решение диссертационного совета 21.2.052.01,
на заседании 27 декабря 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Галиуллину Тимуру Рифовичу ученую степень кандидата медицинских наук.

На заседании присутствовали следующие члены совета:

1. Гилева Ольга Сергеевна (3.1.7. Стоматология, медицинские науки) - д.м.н., профессор (председатель) (очное присутствие);
2. Байдина Татьяна Витальевна (3.1.24. Неврология, медицинские науки) - д.м.н., профессор (заместитель председателя) (очное присутствие);
3. Шулятникова Оксана Александровна (3.1.7. Стоматология, медицинские науки) - д.м.н., доцент (ученый секретарь) (очное присутствие);
4. Акмалова Гюзель Маратовна (3.1.7. Стоматология, медицинские науки) - д.м.н., доцент (дистанционное присутствие);
5. Асташина Наталия Борисовна (3.1.7. Стоматология, медицинские науки) - д.м.н., доцент (очное присутствие);
6. Бронников Владимир Анатольевич (3.1.24. Неврология, медицинские науки) - д.м.н. (дистанционное присутствие);
7. Григорьев Сергей Сергеевич (3.1.7. Стоматология, медицинские науки) - д.м.н., доцент (дистанционное присутствие);
8. Данилова Марина Анатольевна (3.1.7. Стоматология, медицинские науки) - д.м.н., профессор (очное присутствие);
9. Ишмурзин Павел Валерьевич (3.1.7. Стоматология, медицинские науки) - д.м.н., доцент (очное присутствие);
10. Каракулова Юлия Владимировна (3.1.24. Неврология, медицинские науки) - д.м.н., профессор (очное присутствие);
11. Калашникова Татьяна Павловна (3.1.24. Неврология, медицинские науки) - д.м.н., доцент (дистанционное присутствие);
12. Кулеш Алексей Александрович (3.1.24. Неврология, медицинские науки) - д.м.н., доцент (очное присутствие);

13. Мирсаева Фания Зартдиновна (3.1.7. Стоматология, медицинские науки) - д.м.н., профессор (дистанционное присутствие);
14. Мудрова Ольга Александровна (3.1.24. Неврология, медицинские науки) - д.м.н., профессор (очное присутствие);
15. Селянина Наталья Васильевна (3.1.24. Неврология, медицинские науки) - д.м.н., доцент (очное присутствие);
16. Старикова Наталья Леонидовна (3.1.24. Неврология, медицинские науки) - д.м.н., доцент (очное присутствие);
17. Рединова Татьяна Львовна (3.1.7. Стоматология, медицинские науки) - д.м.н., профессор (дистанционное присутствие);

По диссертации принято следующее заключение:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан и научно обоснован новый методологический подход к осуществлению персонифицированного подхода в области диагностики и лечения рассеянного склероза, планированию мероприятий в профилактической медицине с целью снижения риска развития и более тяжелого течения рассеянного склероза;

предложены оригинальные суждения с прогнозированием риска развития и тяжелого течения рассеянного склероза в зависимости от пола и этнической принадлежности на основании клинического и молекулярно-генетического исследований;

доказана перспективность применения клинико-генетического исследования для диагностики риска развития и тяжелого течения рассеянного склероза;

введен способ клинико-генетического прогнозирования риска развития и прогрессирования рассеянного склероза;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана новая методика, вносящая вклад в расширение представлений о патогенезе, прогностической значимости и в увеличение возможностей ранней диагностики риска развития, прогрессирования и тяжелого течения рассеянного склероза в зависимости от результатов молекулярно-генетического исследования полиморфизмов 10 генов GWAS, а также симптомов дебюта, пола, этнической принадлежности;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных методов исследования: клинических, диагностических (магниторезонансная томография), молекулярно-генетических, статистических методов исследования;

изложены доказательства эффективности применения разработанного алгоритма диагностики риска развития и прогрессирования рассеянного склероза;

раскрыта взаимосвязь между ассоциации полиморфизмов генов с риском развития рассеянного склероза, дебютом с двигательных нарушений, мужским полом и более высоким уровнем прогрессирования;

изучена динамика течения рассеянного склероза, в проспективном клинико-генетическом исследовании продемонстрирован вклад генов-кандидатов рассеянного склероза, выявленных в результате полногеномного исследования, в риск развития и прогрессирования рассеянного склероза;

проведена модернизация алгоритма, направленного на планирование мероприятий в профилактической медицине с целью снижения риска развития и более тяжелого течения рассеянного склероза.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что

разработан и внедрен новый алгоритм клинико-генетического прогнозирования и диагностики рассеянного склероза.

определены перспективы практического использования результатов диссертационного исследования в повседневной деятельности врачей-неврологов, терапевтов в лечебно-профилактических учреждениях второго и третьего уровня;

создана система практических рекомендаций для прогнозирования риска развития и прогрессирования рассеянного склероза;

представлены методические рекомендации, доказывающие эффективность применения модели прогнозирования для оценки риска развития и прогрессирования рассеянного склероза;

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что

результаты получены на сертифицированном оборудовании и легко воспроизводимы в различных условиях;

теория построена на данных, опубликованных по теме диссертации;

идея базируется на анализе историй болезни, данных осмотра и генетического материала 644 больных рассеянным склерозом в клинико-генетическом исследовании и 247 в проспективном;

использованы данные проспективных исследований об особенностях течения рассеянного склероза в других регионах Российской Федерации и в мире, прогностические критерии; ранее проведенных клинико-генетических исследований, ассоциаций полиморфизмов генов с риском развития рассеянного склероза;

установлены как совпадения собственных данных с данными, представленными в независимых источниках по данной тематике, так и

оригинальные авторские решения, отличные от других исследований и свидетельствующие о новом решении актуальной для неврологии задачи;

использованы современные методы сбора и статистической обработки исходной информации с применением прикладных компьютерных программ (MicrosoftOfficeExcel 2007, IBMSPSSStatistics 22, Arlequinv.3.5, APSamplerv.3.6.0). Для количественных признаков вычисляли среднее арифметическое значение, стандартную ошибку среднего; при статистическом анализе количественных данных использовали *t*-критерий Стьюдента, *U*-критерий Манна-Уитни, точный критерий Фишера, коэффициент корреляции Пирсона; для минимизации ошибок первого рода вводили поправку на множественность сравнений с помощью пермутационного теста; для выявления ассоциации между полиморфными маркерами и количественными показателями применяли метод рангового однофакторного дисперсионного анализа по Краскелу-Уоллису (Kruskal-Wallis ANOVA byranks); для построения моделей, позволяющих прогнозировать риск развития заболевания, использовался метод логистической бинарной регрессии с пошаговым включением предикторов; качество бинарной классификации оценивали с помощью ROC-анализа;

степень достоверности полученных выводов *подтверждается* длительным периодом наблюдения (2000 – 2020 гг.), значительным объемом фактического материала (644 пациента с достоверным рассеянным склерозом).

Основные научные результаты, выводы и практические рекомендации обоснованы логикой исследования и выбором доказательной базы, а также применением информативных научных методов исследования, исчерпывающим анализом и обобщением полученных данных, апробацией результатов в рецензируемых журналах.

Личный вклад соискателя:

состоит в его участии на всех этапах исследовательского процесса: непосредственное участие в разработке дизайна, планировании, организации и проведении клинического обследования, забора генетического материала, работе с медицинской документацией, участие в молекулярно-генетическом исследовании, анализ клинических данных и результатов лабораторных и молекулярно-генетических исследований, статистической обработке полученных данных и интерпретации результатов, подготовке публикаций по данной работе. Подготовка, написание и оформление рукописи диссертации, основных публикаций по материалам работы выполнены автором лично. Вклад автора в организацию и проведение исследований, в анализ ее результатов составил 81,96 %. Диссертация написана автором самостоятельно.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было, соискателю были заданы вопросы: какова динамика представленности рассеянного склероза в Республике Башкортостан? Чем вы это объясните? Были ли у ваших пациентов сопутствующие заболевания? Репрезентативна ли выборка группы башкир, учитывая их небольшое количество? Зависит ли последующее назначение терапии от вашего исследования? Почему башкир было меньше? Прослежена ли вами чистота линий? Были ли смешанные браки? какие факторы влияют на активность протективных генов? В отношении каких заболеваний у вас в республике проводили клинко-генетические исследования? Какие профилактические мероприятия необходимы для лиц с генетическим риском развития рассеянного склероза? Поражения каких черепных нервов вами зафиксированы? Чем можно объяснить выявленную Вами тенденцию к более высокой скорости прогрессирования рассеянного склероза в первые 10 лет болезни со значительным снижением скорости прогрессирования в последующее десятилетие? Возможно ли проведение скрининговой и, соответственно, более финансово доступной диагностики генетической предрасположенности у лиц с подозрением на рассеянный склероз? Критерием включения в исследование была продолжительность заболевания не менее года. Насколько информативно учитывать скорость прогрессирования рассеянного склероза в первые годы заболевания, когда скорость прогрессирования, как правило, имеет достаточно широкое внутрииндивидуальное варьирование? Есть ли объяснение, почему наибольший темп нарастания неврологических нарушений был выявлен в группе татар, наименьший в группе башкир? Возможно ли использовать результаты вашего исследования в других регионах страны? Какой, по Вашему мнению, минимально достаточный объем генетических исследований может быть рекомендован в повседневной клинической практике?

Соискатель Галиуллин Т.Р. ответил на задаваемые в ходе заседания вопросы и привел обоснованную аргументацию, что в Республике Башкортостан, как и во всем мире отмечается динамика роста заболеваемости рассеянным склерозом. Связано это, вероятно, с урбанизацией, экологическими проблемами. Пояснил, что критерием исключения были только сопутствующие аутоиммунные и нейродегенеративные заболевания. Указал, что исследование клинко-генетическое, а не эпидемиологическое, поэтому маленькая выборка башкир репрезентативна. Отметил, что прогнозирование тяжелого течения рассеянного склероза необходимо для определения лечебной тактики. Для пациентов с риском тяжелого течения оптимально выбирать

высокоэффективную терапию второй линии. Автор подчеркнул, что по данным исследования Клары Закиевны Бахтияровой распространенность рассеянного склероза у башкир ниже, чем у русских и татар. Отметил, что в исследование включали пациентов не из смешанных браков с чистой линией до третьего поколения. Пояснил, что изучение протективных генов не входило в исследование. Тема интересная и требует дальнейшего изучения. Указал, что в Республике Башкортостан проводят клинико-генетические исследования в отношении болезни Паркинсона, миастении, рассеянного склероза. Подчеркнул, что для лиц с генетическим риском развития рассеянного склероза необходимо более тщательно следить за появлением клиники первого обострения, а также чаще делать магнитно-резонансную томографию головного и спинного мозга, принимать достаточное количество витамина Д, исключать стрессовые факторы, травмы головного мозга. Отметил, что среди поражений черепных нервов в первую очередь был зрительный нерв, фиксировали поражения глазодвигательных нервов, отводящего нерва. Подчеркнул, что более высокая скорость прогрессирования в первые десять лет связана с доминированием воспалительных процессов. А вопрос проведения генетических скринингов состоит в финансировании и в пополнении базы данных по оценке степени влияния полиморфизма гена на риска развития заболевания. Отметил, что скорость прогрессирования высчитывалась в периоды стабилизации (вне обострения) в первые десять лет и во вторые десять лет наблюдения. На вопрос о большей скорости инвалидизации у татар указал, что схожие результаты получил в своем исследовании профессор Рим Валеевич Магжанов в отношении нервно-мышечных заболеваний, миастении. Связывает он это с семейными традициями – в отличие от татар, башкиры до некоторых времен были кочевым народом и у них неприято было заводить семьи внутриодного рода. Вторую половину искали за пределами стоянки, в другом роде. И второй аспект – несмотря на общее промежуточное положение между европеоидной и монголоидной расами, татары ближе к европейцам, а башкиры к азиатским народностям. Отметил, что результаты исследования валидны для любого региона, где проживают этнические группы русских, татар и башкир. Касательно минимального набора генов, подчеркнул, что в первую очередь это гены, находящиеся на 6 хромосоме, кодирующие главный комплекс гистосовместимости, цитокины, иммуноглобулины. Ну а касательно вклада генов, выявленных в результате полногеномного исследования, сейчас идут исследования на малых выборках популяциях.

На заседании 27 декабря 2021 года диссертационный совет принял решение за решение научной задачи по прогнозированию риска развития,

прогрессирования и тяжелого течения рассеянного склероза, что соответствует требованиям пункта п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 8 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 3.1.24. Неврология, участвующих в заседании из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» – 17, «против» – нет.

Председатель

диссертационного совета:

д.м.н., профессор



Handwritten signature of Olga Sergeevna Gilva

Гилева Ольга Сергеевна

Ученый секретарь

диссертационного совета.

д.м.н., доцент

Handwritten signature of Oksana Aleksandrovna Shulyatnikova

Шулятникова Оксана Александровна

30.12.2021