

АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник»  
ИНН 7202086042 | ОГРН 1027200780750  
625000, г. Тюмень, ул. Шиллера, 12  
625000, г. Тюмень, а/я 902  
+7 (3452) 58-09-32 | clinica72.ru



## ОТЗЫВ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА, ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК СИВЕРЦЕВОЙ  
СТЕЛЛЫ АНАТОЛЬЕВНЫ НА ДИССЕРТАЦИЮ АРБУЗОВОЙ ЕЛЕНЫ ЕВГЕНЬЕВНЫ  
«ВЛИЯНИЕ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ KIF1B, ZFNH4,  
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

На основании изучения диссертации автора оценены следующие аспекты научно-квалификационной работы:

### **Актуальность избранной темы диссертационного исследования**

Диссертационная работа Арбузовой Елены Евгеньевны охватывает чрезвычайно важную сторону изучения рассеянного склероза (РС), до настоящего времени остающуюся под пристальным вниманием неврологов - выявление комплекса факторов, влияющих на риск развития и особенности течения РС, с последующей разработкой алгоритма прогнозирования и выбора тактики лечения больных с РС. В настоящее время в мире проживает более 2,3 млн. больных РС, из них более 150 тыс. - в Российской Федерации. Все это обуславливает огромную медико-социальную значимость проблемы. Пермский край является территорией среднего риска по распространенности рассеянного склероза.

Заболевание считается мультифакториальным и для расширения представлений о его этиопатогенезе большую актуальность приобретают исследования генетической предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям. Изучение генетики рассеянного склероза исследует вероятность его наследования. Ежегодно выявляются новые гены, влияющие на развитие или прогрессирование заболевания, тем не менее - проведенные работы требуют повторения на других выборках. Большое количество работ посвящено влиянию генов на эффективность терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИРС) с целью разработки программ индивидуального назначения препаратов. В настоящее время зарегистрировано 11 исследований по типу полногеномного поиска ассоциаций, изучающих влияние генов на эффективность терапии интерферонами-бетаи одно исследование, изучающее фармакогенетику глатирамера



ацетата. Результаты данных работ реплицированы далеко не во всех популяциях, в Российской Федерации фармакогенетические исследования ПИТРС немногочисленны.

Актуальность темы диссертационной работы Елены Евгеньевны Арбузовой обусловлена исследованием влияния ранее неизученных в РФ однонуклеотидных полиморфизмов генов rs10492972 (KIF1B), rs11787532 (ZFHX4), rs9527281 (STARD13), rs7308076 (CIT), rs733254 (ZFAT) на развитие рассеянного склероза и выраженность клинических проявлений, включая и лечение ПИТРС, что возможно позволит внести теоретический вклад в знания о предрасположенности к РС, но и может послужить основой для разработки персонализированного подхода к назначению ПИТРС.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации**

Обоснованность и достоверность полученных результатов базируется на достаточном объеме проведенных экспериментальных исследований и их высоком методическом уровне. Выводы и рекомендации отражают суть полученных результатов. Материалы диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях разного уровня.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, 4 из которых входят в перечень изданий, рекомендованных ВАК.

Статистическая обработка результатов грамотна и соответствует современным требованиям.

#### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Проводимое исследование является оригинальным, обладает собственным алгоритмом клиничко-лабораторного обследования пациентов. Дизайн исследования построен по типу «случай-контроль». В работе обследованы 206 пациентов с достоверным клиническим диагнозом «Рассеянный склероз» по критериями MacDonald, 2010.

Все пациенты были разделены на группы по получаемым препаратам (ПИТРС). Неравномерное распределение в данных группах объясняется ограниченностью применения препарата Натализумаб и таблетированных ПИТРС. Клиническое обследование пациентов проводилось с балльной оценкой их неврологического статуса.

Полученные автором сведения позволили выявить ассоциации генотипа А/С и аллели С однонуклеотидного полиморфизма rs733254 (ZFAT) с развитием РС, как и аллели Т rs10492972 (KIF1B), аллели С rs7308076 (CIT), аллели Т rs9527291 (STARD13).

Наряду с этим установлены сочетания аллелей изучаемых полиморфизмов с развитием и прогрессированием РС, а также прогрессированием при лечении препаратами интерферона-бета.



### **Оценка практической значимости полученных результатов**

В исследовании Елены Евгеньевна Арбузовой представлена клиническая характеристика пациентов с рассеянным склерозом в Пермском крае. Еленой Евгеньевной Арбузовой выделены группы пациентов по типу течения заболевания и по виду получаемой терапии. Охарактеризованы особенности каждой из групп и проведено их сравнение, а также сопоставление с группой здоровых добровольцев.

Дополнены ранее существующие данные о влиянии однонуклеотидного полиморфизма rs10492972 гена KIF1B на развитие рассеянного склероза. Впервые в России изучены особенности полиморфизмов rs11787532 (ZFHX4), rs9527281 (STARD13), rs7308076 (CIT), rs733254 (ZFAT) в отношении риска развития РС.

Установлено, что наличие у пациентов с РС сочетания аллелей T, G, T, C, A однонуклеотидных полиморфизмов rs10492972 (KIF1B), rs11787532 (ZFHX4), rs9527281 (STARD13), rs7308076 (CIT), rs733254 (ZFAT) ассоциировано с более высокой скоростью прогрессирования рассеянного склероза при лечении препаратами интерферона-бета (приоритет изобретения от 22.03.19 №2019108392)

Таким образом, диссертационное исследование Елены Евгеньевна Арбузовой имеет практическую ценность. Результаты работы не только вносят вклад в изучение генетического разнообразия, но и позволяют определить перспективы использования молекулярно-генетического исследования для разработки персонализированного подхода к назначению ПИТРС.

### **Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы**

Работа Елены Евгеньевны Арбузовой проведена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (номер государственной регистрации темы 115030310058). Личное участие автора отмечено на всех этапах диссертационного исследования, включая набор обследуемых, клиническое обследование, выделение образцов ДНК, проведение полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа, статистическую обработку результатов исследования.

### **Оценка содержания диссертации**

Текст работы изложен на 134 страницах машинописного текста, имеет традиционное построение и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав собственных наблюдений, подразумевающих описание клинической и генетической составляющих научной работы, а также заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 39 таблицами, 34 рисунками. Библиографический список содержит 184 источника, включая 24 отечественных и 164 иностранных источника.



В обзоре литературы показана актуальность данного исследования, представлены данные о генетической предрасположенности к рассеянному склерозу, дана подробная характеристика каждого из изучаемых генов, приведен обзор существующих фармакогенетических исследований ПИТРС. В диссертации четко обозначены цель и задачи.

Материалы и методы работы изложены подробно, сопровождаются иллюстративным материалом. Подробно описаны использованные методы статистической обработки материала, приведен расчет мощности исследования, подтверждающий достаточность имеющегося объема выборки.

Клиническая часть работы представляет описательную характеристику 206 пациентов с рассеянным склерозом. Автором приведена описательная статистика неврологического статуса больных, в том числе в зависимости от пола, типа течения.

Следует отметить грамотно избранный метод непараметрической статистики, позволяющий оценить отличия в небольших выборках. С помощью корреляционного анализа проведено сопоставление полученных клинических и ряда лабораторных показателей. Использование программного пакета для обработки результатов генетического исследования позволило автору определить значимые клинико-генетические ассоциации.

Уровень проводимых экспериментов является высоким и заслуживает положительной оценки. Метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени является высоко достоверным, имеет преимущества в сравнении с ПЦР на электрофореze. Исследование проведено при помощи реактивов Thermofisherscientific (Appliedbiosystems), которые считаются «золотым стандартом» при проведении ПЦР.

При обсуждении результатов исследования автором кратко суммированы предыдущие данные о влиянии изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов в развитии рассеянного склероза, а далее анализируются полученные в собственной работе результаты, оправданные и неоправданные ожидания автора.

Рецензируемая диссертация представляет собой законченную исследовательскую работу и, несомненно, обладает научным и практическим значением. Результаты данной работы способствуют расширению и углублению представлений о генетической предрасположенности к рассеянному склерозу. Кроме того, полученные данные позволяют определить возможные перспективы использования молекулярно-генетического исследования для разработки персонализированного подхода к лечению РС.

По содержанию диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Автореферат по содержанию соответствует диссертации и специальности 14.01.11 – нервные болезни. Замечаний по оформлению автореферата нет.

Следует отметить, что диссертационная работа поддержана граном У.М.Н.И.К. №13195ГУ/2018 ФГБУ «Фонд содействия инновациям».

Объем проведенной автором научной работы следует признать достаточным. Особенностью работы можно считать сложность применения ее результатов в практическом здравоохранении на данном этапе, что можно объяснить фундаментальностью проводимого исследования и его новизной, а также необходимостью проведения подобных исследований на других территориях, а также проспективного наблюдения. Существенных замечаний по работе нет.

При прочтении диссертации и автореферата возникли следующие вопросы и замечания:

1. Чем руководствовался автор при выборе пяти однонуклеотидных полиморфизмов генов, не связанных с локусами HLA комплекса?
2. Были ли стандартизованы группы пациентов по длительности получения терапии, изменяющей течение РС? Известно, что интерфероны бета начинают «работать» через 3 месяца, а глатирамера ацетат через 9 месяцев. Не могло ли отсутствие такой стандартизации повлиять на результат исследования?
3. В работе автор разделяет исследование функций мозжечка и координаторные нарушения, хотя их принято относить к одной функциональной системе. Чем руководствуется автор, проводя такое разделение?
4. В практических рекомендациях указано, что пациентам с РС показано проведение генетического исследования перед назначением ПИТРС. Насколько обосновано перенесение полученных результатов на российскую популяцию? Возможно следует вести речь о разработке методики персонализированного назначения ПИТРС в зависимости клинико-генетических особенностей.
5. В работе не указано, что во время оценки неврологического статуса пациенты находились в стадии ремиссии (шкала инвалидизации EDSS во время обострения и ремиссии может значительно отличаться). Несоблюдение этого условия могло повлиять на оценку неврологического статуса и дальнейшего клинического анализа.
6. В работе использован не являющийся общепринятым «термин скорость течения заболевания». В работе было бы более корректно использовать стандартный термин «скорость прогрессирования заболевания».



### **Заключение о соответствии диссертации критериям Положения о порядке присуждения ученых степеней**

Диссертационная работа Арбузовой Елены Евгеньевны на тему «Влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов KIF1B, ZFHX4, ZFAT, STARD13 и CIT на клинические проявления рассеянного склероза в Пермском крае», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации Селяниной Наталии Васильевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача неврологии – выявление новых аспектов генетической предрасположенности к рассеянному склерозу.

Выводы, практические рекомендации, научные положения работы отражают изложенный в диссертационном исследовании материал.

Диссертация Арбузовой Елены Евгеньевны на тему «Влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов KIF1B, ZFHX4, ZFAT, STARD13 и CIT на клинические проявления рассеянного склероза в Пермском крае» по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости соответствует пункту 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор Арбузова Елена Евгеньевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - «нервные болезни».

Руководитель Тюменского областного Центра  
рассеянного склероза, доктор медицинских наук  
625048, г. Тюмень, ул. Шиллера 12  
тел. 8 (3452) 58-09-32, [sivertseva@gmail.com](mailto:sivertseva@gmail.com)

 С.А.Сиверцева

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных  С.А.Сиверцева

Подпись, ученую степень д.м.н. С.А.Сиверцевой заверяю  
Заместитель главного врача АО МСЧ «Нефтяник»



К.О. Осипенко

«10» января 2020г.