

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Бойко Алексея Николаевича
на диссертационную работу Лунева Константина Валерьевича
«Статус витамина D у больных рассеянным склерозом:
связь с инсоляцией, генетическими и клиническими особенностями»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки)

Рассеянный склероз (РС) – заболевание, обусловленное аутоиммунно-воспалительными и нейродегенеративными процессами в центральной нервной системе. В связи с широкой распространенностью и социальной значимостью этого заболевания с каждым годом становится нарастает необходимость всестороннего изучения факторов риска развития, патогенетических механизмов и закономерностей течения РС.

На риск развития и течение заболевания может оказывать влияние множество как взаимодействующих, так и независимых внешних и генетических факторов. С момента открытия неклассических эффектов витамина D, а именно его иммуномодулирующей способности, начато изучение роли этого витамина в патогенезе аутоиммунных заболеваний, включая РС. В настоящее время дефицит витамина D рассматривается как один из вероятных факторов риска развития РС, наравне с инфицированием вирусом Эпштейн Барр, курением и особенностями микробиома кишечника. Несмотря на интенсивные исследования однозначного заключения о связи дефицита витамина D с патогенетическими механизмами прогрессирования РС пока не сформулировано.

Учитывая вышесказанное, не вызывает сомнений актуальность диссертационной работы К.В. Лунева, посвященной выявлению значимых в отношении риска и течения РС особенностей статуса витамина D, полиморфизмов генов ферментов метаболизма и рецептора витамина D.

Научная новизна

В диссертационной работе Лунева К.В. впервые установлена ассоциация генетических особенностей полиморфизмов генов кодирующих 1α-

гидроксилазу (CYP27B1), а именно, носительства TC генотипа CYP27B1 с риском РС у европеоидов, проживающих в Алтайском крае.

Впервые выявлена связь носительства GA генотипа гена, кодирующего 24-гидроксилазу (CYP24A1 (rs2248359)) с дефицитом/недостаточностью витамина D. Установлены протективные эффекты TT генотипа VDR FokI (rs2228570) в отношении риска высокой скорости прогрессирования неврологических расстройств и TT генотипа VDR TaqI (rs731236) относительно риска развития обострений РС чаще одного раза в год.

Значимой является часть диссертации, посвящённая оценке связи уровня 25(OH)D в сыворотке крови с внешними факторами, способными оказывать влияние на его уровень. Диссертантом убедительно показано, что различия по уровню 25(OH)D в сыворотке крови больных РС и лиц, не имеющих этого заболевания, сохраняются на фоне сезонного варьирования инсоляции в Алтайском крае и не связаны с проживанием в городской или сельской местности, возрастом, особенностями двигательной активности, лечением препаратами, изменяющими течение РС.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные автором результаты работы дополняют представления о факторах риска РС. Выявленные генетические особенности и их связь с риском и неблагоприятным течением РС, позволяет уточнить патогенез этого заболевания и может служить основой для дальнейшей разработки методик индивидуального прогнозирования течения заболевания и оценки рисков развития РС, что в свою очередь, открывает перспективы для персонифицированного подхода к ведению данной группы пациентов.

Результаты работы могут быть включены в систематический анализ данных для получения обобщенных заключений о связи статуса витамина D с инсоляцией, генетическими и клиническими особенностями у больных РС в разных регионах страны и мира. Полученные выводы могут быть внедрены в практическую деятельность центров, отделений и кабинетов РС.

Результаты диссертационного исследования уже используются в учебном процессе на кафедре неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, в практической деятельности неврологического отделения КГБУЗ «Краевая клиническая больница», в краевом специализированном неврологическом центре по оказанию медицинской помощи больным с аутоиммунными и нейродегенеративными заболеваниями нервной системы на базе ООО «Профимед» «Сибирский медицинский центр» (г. Барнаул).

Структура и завершенность диссертационной работы. Диссертационная работа Лунева К.В. представлена на 111 страницах и состоит из введения, обзора литературы, глав с описанием материалов и методов, результатами собственных исследований и их обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа построена по традиционному плану. Список литературы содержит 240 источников, из которых зарубежных публикаций 214. Работа иллюстрирована одним рисунком и 23 таблицами.

Во введении автором сформулирована актуальность диссертационного исследования, цель, задачи, основные положения, показаны научная новизна работы, теоретическая и практическая значимость.

В первой главе (обзор литературы) приведены подробные современные данные о метаболизме и факторах, влияющих на статус витамина D. Подробно описаны механизмы иммуномодулирующего действия витамина D. В завершении главы представлена актуальная научная информация о связи полиморфизмов генов, вовлеченных в биотрансформацию и рецепцию витамина D, с риском развития и особенностями течения РС, а также вклад генетических факторов в формирование дефицита и недостаточности витамина D.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» приводится дизайн диссертационной работы, характеристика исследуемых групп. Учитывая значимую роль факторов внешней среды в формирование статуса витамина D, следует отметить методически обоснованным то, что в главе приведена

характеристика территориальных условий, в которых проведено исследование, и представлены эпидемиологические характеристики РС на данной территории. Завершает главу описание методов и методологии статистического анализа, в котором обоснован выбор используемых инструментов анализа.

В третьей главе представлены результаты собственного исследования и их обсуждение. Данные представлены наглядно в виде таблиц, сопровождаются подробным комментарием и анализом результатов в конце каждого подраздела.

В «Заключении» проведен анализ полученных данных в соответствии с последовательностью их представления в предыдущих главах. На основании собственных результатов и данных литературы, автор представил в этом разделе основные доказательства положений, выносимых на защиту.

По материалам диссертации сформировано заключение, выводы и предложения по практическому применению результатов проведенного исследования. Практические рекомендации логически вытекают из полученных данных.

Все основные результаты диссертации отражены в 5-ти статьях в рекомендованных ВАК РФ журналах, из которых 3 статьи – в журналах, цитируемых в Scopus.

Автореферат диссертации оформлен согласно требованиям ВАК РФ и полностью отражает содержание диссертации.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертационная работа Лунева К.В. представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное с использованием анкетирования, современных клинических, лабораторных и диагностических методов, соответствующих поставленным цели и задачам.

Обоснованность и достоверность выводов диссертации подтверждается продуманным дизайном исследования, включающим критерии включения и

исключения, достаточным объемом материала и адекватным использованием современных методов статистической обработки результатов.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, обоснованы результатами работы и обладают научной новизной.

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены, признаны значимыми для решения проблем РС практическими специалистами и ведущими исследователями в области демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы на региональных, всероссийских конференциях и конгрессе с международным участием.

Принципиальных замечаний, снижающих ценность представленного диссертационного исследования, нет. В ходе изучения работы возникли следующие дискуссионные вопросы:

1. Есть ли смысл профилактически контролировать и корректировать уровень витамина D у молодых родственников пациентов РС, учитывая данные по генетическим факторам риска и то, что наследственная предрасположенность не вызывает сомнения по данным популяционных исследований.

2. Чем, по мнению автора, можно объяснить неудачи всех клинических исследований при РС препаратов, корректирующих статус витамина D, учитывая данные о связи выявленных генетических особенностей с прогрессированием и риском обострений РС.

Заключение. Диссертационная работа Лунева К.В. на тему «Статус витамина D у больных рассеянным склерозом: связь с инсоляцией, генетическими и клиническими особенностями», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки), выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Смагиной Инны Вадимовны, является законченным самостоятельным научно-квалификационным исследованием, имеющим теоретическое и практическое значение, содержит в себе решение актуальной научной задачи неврологии - выявление значимых в отношении

риска и течения рассеянного склероза особенностей статуса витамина D, полиморфизмов генов ферментов метаболизма и рецептора витамина D.

По актуальности, объему и новизне выполненных исследований, теоретической, практической значимости результатов диссертация Лулева Константина Валерьевича полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции Постановления Правительства РФ от 20 марта 2021 г. №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Лулев Константин Валерьевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

Официальный оппонент
доктор медицинских наук, заслуженный
деяТЕЛЬ науки, профессор кафедры
неврологии и нейрохирургии с курсом
медицинской генетики лечебного факультета
федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Бойко Алексей Николаевич



Подпись профессора Бойко А. Н. заверяю



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
уполномоченный секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ
имени Н.И. Пирогова Минздрава России

20. 11 2023 г.

Алексей Николаевич Бойко - доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки, профессор, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1; телефон +7 (495) 434-03-29,; сайт: www.rsmu.ru; e-mail: rsmu@rsmu.ru