

## Сведения о результатах публичной защиты

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненной Луневым Константином Валерьевичем на тему: «Статус витамина D у больных рассеянным склерозом: связь с инсоляцией, генетическими и клиническими особенностями» по специальности 3.1.24. Неврология.

Решением диссертационного совета 21.2.050.04 на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11.12.2023 г., протокол №6, Луневу Константину Валерьевичу присуждена ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Присутствовало 14 членов диссертационного совета, из них по специальности: 3.1.24. Неврология – 5 (из 19 человек, входящих в состав совета).

№ п/п	Фамилия, Имя, Отчество	Ученая степень, ученое звание	Ученая степень, шифр специальности в совете
1	Баранова Елена Ивановна (председатель)	доктор медицинских наук, профессор	3.1.20. Кардиология
2	Амелин Александр Витальевич (заместитель)	доктор медицинских наук, профессор	3.1.24. Неврология
3	Беляева Ольга Дмитриевна (ученый секретарь)	доктор медицинских наук, профессор	3.1.20. Кардиология
4	Баранцевич Евгений Робертович	доктор медицинских наук, профессор	3.1.24. Неврология
5	Березина Аэлита Валерьевна	доктор медицинских наук, профессор	3.1.20. Кардиология
6	Гудкова Александра Яковлевна	доктор медицинских наук, профессор	3.1.20. Кардиология
7	Каронова Татьяна Леонидовна	доктор медицинских наук, профессор	3.1.20. Кардиология
8	Куликов Александр Николаевич	доктор медицинских наук, профессор	3.1.20. Кардиология
9	Нифонтов Евгений Михайлович	доктор медицинских наук, профессор	3.1.20. Кардиология
10	Панов Алексей Владимирович	доктор медицинских наук, профессор	3.1.20. Кардиология
11	Ситникова Мария Юрьевна	доктор медицинских наук, профессор	3.1.20. Кардиология
12	Сорокоумов Виктор Александрович	доктор медицинских наук, профессор	3.1.24. Неврология
13	Тотолян Наталья Агафоновна	доктор медицинских наук, профессор	3.1.24. Неврология
14	Шулешова Наталья Викторовна	доктор медицинских наук, профессор	3.1.24. Неврология

Результаты голосования: за – 14, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.050.04  
на базе Федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации ПО ДИССЕРТАЦИИ  
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 11.12.2023 г. №6

О присуждении Луневу Константину Валерьевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Статус витамина D у больных рассеянным склерозом: связь с инсоляцией, генетическими и клиническими особенностями» по специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки) принята к защите 09.10.2023 года, протокол № 4 диссертационным советом 21.2.050.04 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8), приказ № 653/НК от 30 октября 2020 года.

Лунев Константин Валерьевич, 04.05.1991 года рождения, в 2015 году окончил лечебный факультет по специальности «Лечебное дело» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2020 году закончил аспирантуру в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2021 году избран на должность ассистента кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Смагина Инна Вадимовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Бойко Алексей Николаевич – 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, директор Института клинической Неврологии и руководитель отдела нейроиммунологии Федерального центра мозга и нейротехнологий (ФЦМН) ФГБУ ФМБА России, руководитель Московского центра рассеянного склероза.

Бисага Геннадий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оппоненты дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – в своем положительном отзыве, подписанном

Алифировой В.М., заведующей кафедрой неврологии и нейрохирургии, указала, что диссертационная работа Лунева Константина Валерьевича на тему: «Статус витамина D у больных рассеянным склерозом: связь с инсоляцией, генетическими и клиническими особенностями» по специальности 3.1.24 Неврология (медицинские науки) является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена важная для современной неврологии научно-практическая задача – выявлены значимые в отношении риска и течения рассеянного склероза особенности статуса витамина D, полиморфизмы генов ферментов метаболизма и рецептора витамина D.

По своей актуальности, научной новизне, объему проведенного исследования и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции от 26.01.2023г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Лунев Константин Валерьевич достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

Отзыв обсужден и одобрен на заседании сотрудников кафедры неврологии и нейрохирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол заседания № 6 от 17 ноября 2023 г.

Соискатель имеет по теме диссертации 5 статей в журналах из перечня Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Наиболее значимые опубликованные работы по теме диссертации:

1. Смагина, И.В. Статус витамина D и полиморфизмы генов рецепторов кальцитриола *VDR* (RS1544410, RS2228570) у больных рассеянным склерозом с дебютом заболевания в детском возрасте [Текст] / И.В. Смагина, Е.Ю. Ельчанинова, К.В. Лунев, О.Г. Симонова, Е.А. Назарчук // Неврологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 3. – С. 138-143.

В статье представлены результаты, свидетельствующие о широкой распространенности дефицита витамина D у больных с дебютом рассеянного склероза в детском возрасте, а также об отсутствии связи риска развития рассеянного склероза в этом возрасте с полиморфизмами *VDR* (RS1544410, RS2228570). Авторский вклад 4/6 стр.

2. Смагина, И.В. Статус витамина D у больных рассеянным склерозом: связь с инсоляцией, течением болезни и полиморфизмом гена *HLA-DRB1* [Текст] И.В. Смагина, К.В. Лунев, С.А. Ельчанинова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 63-68.

В статье изложены результаты оценки статуса витамина D и генотипирования *HLA-DRB1* у больных ремиттирующим рассеянным склерозом и добровольцев, не страдающих этим заболеванием. Дефицит и недостаточность витамина D встречались чаще среди больных рассеянным склерозом по сравнению с контролем при отсутствии межгрупповых различий по времени пребывания на солнце на протяжении шести месяцев до включения в исследование. Сообщается об отсутствии связи статуса витамина D с возрастом дебюта рассеянного склероза, выраженностью неврологических расстройств, скоростью их прогрессирования, а также с аллелями риска рассеянного склероза *HLA-DRB1* (03, 13, 15). Авторский вклад 4/6 стр.

3. Смагина, И.В. Ассоциация содержания витамина D с полиморфизмами генов *CYP27B1* и *CYP24A1* у больных рассеянным склерозом в Алтайском крае [Текст] / И.В. Смагина, К.В. Лунев, С.А. Ельчанинова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 7-2. – С. 61-66.

В публикации представлены результаты оценки ассоциации содержания витамина D у больных рассеянным склерозом с полиморфизмами генов, участвующих в метаболизме этого витамина. Представлены доказательства ассоциации дефицита/недостаточности витамина D в группе больных рассеянным склерозом и в контрольной группе с *GA* генотипом *CYP24A1* (rs2248359). Авторский вклад 4/6 стр.

4. Смагина, И.В. Связь полиморфизмов генов ферментов метаболизма витамина D с риском рассеянного склероза: пилотное исследование [Текст] / И.В.

Смагина, К.В. Лунев, С.А. Ельчанинова, Е.Ю. Ельчанинова. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 7-2. – С. 70-74.

Опубликованные в статье данные свидетельствуют о повышенном риске рассеянного склероза у носителей генотипа *TC* полиморфизма *CYP27B1* (rs703842) и малой вероятности вклада полиморфизмов *CYP24A1* (rs2248359) в предрасположенность к рассеянному склерозу. Авторский вклад 3/5 стр.

5. Лунев, К.В. Связь особенностей течения рассеянного склероза с полиморфизмами гена рецептора кальцитриола *VDR FokI* (rs2228570), *BSM1* (rs1544410), *TaqI* (rs731236), *ApaI* (rs7975232) [Текст] / К.В. Лунев // Медицинский алфавит. – 2023. – №.5 – С. 18-21.

В статье представлены полученные автором факты о протективном эффекте *TT* генотипа *VDR FokI* (rs2228570) в отношении риска нарастания выраженности неврологических расстройств более 0,75 баллов в год по расширенной шкале инвалидизации, а также о протективном эффекте *TT* генотипа *VDR TaqI* (rs731236) относительно обострений заболевания чаще одного раза в год у больных ремитирующим рассеянным склерозом. Авторский вклад 4/4 стр.

На автореферат поступили отзывы от:

1. Бахтияровой Клары Закиевны – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
2. Хачановой Натальи Валерьевны – кандидат медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
3. Сиверцевой Стеллы Анатольевны – руководитель Тюменского областного Центра рассеянного склероза, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

4. Хайбуллина Тимура Ильдусовича – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры неврологии «Казанской государственной медицинской академии» филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист по неврологии Министерства здравоохранения республики Татарстан;

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается п. 22, п. 24 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненного соискателем исследования:

*разработана научная концепция* о взаимосвязи дефицита/недостаточности витамина D, формирование которого определяется сочетанием условий внешней среды, включая инсоляцию, и носительством вариантов генов ферментов, участвующих в метаболизме витамина D, а также FokI (rs2228570), TaqI (rs731236) вариантов гена рецептора витамина D (*VDR*) у жителей Алтайского края, и частотой обострений, прогрессированием неврологических расстройств при рассеянном склерозе;

*предложена* оригинальная стратегия обследования пациентов с рассеянным склерозом, включающая генетическое исследование с определением FokI (rs2228570), TaqI (rs731236) вариантов гена рецептора витамина D, вариантов генов ферментов, участвующих в метаболизме витамина D, так как определенные генотипы этих генов влияют на течение рассеянного склероза;

*доказано*, что уровень 25(OH)D в сыворотке крови больных рассеянным склерозом не ассоциирован с возрастом дебюта рассеянного склероза, длительностью первой ремиссии заболевания, выраженностью неврологических расстройств на момент обследования, темпами прогрессирования, частотой обострений, а также с терапией, изменяющей течение рассеянного склероза.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

*определена* встречаемость дефицита или недостаточности уровня 25(ОН)D в сыворотке крови больных рассеянным склерозом жителей Алтайского края и выявлена бóльшая распространенность этих нарушений у больных рассеянным склерозом, чем у обследованных без рассеянного склероза;

*доказан* вклад носительства TC генотипа rs703842 варианта гена *CYP27B1* в риск развития рассеянного склероза и установлено влияние TT генотипа *FokI* (rs2228570) и TT генотипа *TaqI* (rs731236) варианта гена рецептора витамина D на особенности течения рассеянного склероза;

*установлена* ассоциация GA генотипа варианта rs2248359 гена *CYP24A1* с уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови в диапазоне 10–30 нг/мл.

### **Применительно к тематике диссертации результативно**

*использован* комплекс современных клинических, лабораторных и генетических методов исследования больных с рассеянным склерозом;

*изучена* взаимосвязь клинического течения рассеянного склероза с обеспеченностью витамином D в условиях Алтайского края, климат которого характеризуется более высокой инсоляцией в сравнении со многими другими регионами Российской Федерации;

*изложены* доказательства взаимосвязи частых обострений рассеянного склероза и прогрессирования неврологических симптомов с *FokI* (rs2228570) и *TaqI* (rs731236) вариантами гена рецептора витамина D и полиморфными вариантами генов ферментов, участвующих в метаболизме витамина D.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

*определена перспективность и целесообразность* определения вариантов rs703842 гена *CYP27B1*, *FokI* (rs2228570) и *TaqI* (rs731236) гена рецептора витамина D у больных рассеянным склерозом, так как носительство определенных вариантов этих генов ассоциировано с повышенным риском рассеянного склероза, с меньшей скоростью прогрессирования неврологических расстройств и меньшей частотой обострений рассеянного склероза;

*доказана* целесообразность индивидуализированного мониторинга уровня 25(ОН)D в крови пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

*результаты получены* на достаточной выборке обследованных (90 больных рассеянным склерозом и 87 обследованных без неврологических нарушений), обследование проведено с использованием сертифицированного оборудования с применением современных методов (определение концентрации 25(ОН)D в крови, генетические исследования), отвечающих сформулированной цели, задачам исследования, статистический анализ проведен с использованием адекватных общепринятых методов статистической обработки результатов;

*теория* основана на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными ранее результатами работ по теме исследования;



*идея базируется* на анализе клинических наблюдений за пациентами с рассеянным склерозом в Алтайском крае, на ранее полученных данных, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе, о взаимосвязи рассеянного склероза с дефицитом/недостаточной обеспеченностью витамином D и отсутствии данных, анализирующих сочетанное влияние внешней среды, включая инсоляцию и носительство полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме витамина D, и гена рецептора витамина D;

*установлено*, что полученные автором результаты исследования достоверны, построены на проверяемых фактах, обладают новизной и высокой научно-практической значимостью и не противоречат существующим представлениям по изучаемой проблеме;

*следует подчеркнуть*, что полученные результаты дополняют результаты предшествующих исследований по изучению факторов, влияющих на течение рассеянного склероза.

Личный вклад соискателя состоит в *участии* на всех этапах работы, в том числе в обосновании актуальности темы, формулировании цели и разработке дизайна исследования. Автор самостоятельно проводил неврологическое обследование пациентов, участвовал в создании биобанка материала для лабораторных и генетических исследований. Статистическая обработка, анализ, интерпретации, изложение полученных данных, формулировка выводов, положений и практических рекомендаций, значимых для науки и практической неврологии, выполнены соискателем лично. Автор принимал активное участие в подготовке публикаций по результатам работы, представлении результатов работы на различных конференциях.

Диссертация охватывает основные вопросы сформулированной научной цели и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, наличием научно-методологической базы и взаимосвязи цели, задач, обоснованности выводов и практических рекомендаций.

При проверке текста диссертации и анализе опубликованных работ, в которых изложены основные научные результаты труда, научной недобросовестности, основанной на заимствованиях, не выявлено.

На заседании 11.12.2023г. диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация Лунева Константина Валерьевича представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24 сентября 2013 г. №842 в редакции, утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации от 28.08.2017 №1024, и принял решение присудить Луневу Константину Валерьевичу ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки) за решение важной научно-практической задачи – определения значения обеспеченности витамином D, носительства определенных вариантов генов ферментов, участвующих в

метаболизме витамина D и генов рецептора витамина D, в развитии и прогрессировании рассеянного склероза.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 5 докторов наук по специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки), участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 14, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

БАРАНОВА Елена Ивановна

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
доцент

БЕЛЯЕВА Ольга Дмитриевна

11.12.2023 г.