

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Бахтияровой Клары Закиевны на диссертационную работу Каменских Екатерины Михайловны «Рассеянный склероз: исследование потенциальных клинических маркеров и уровня легких цепей сывороточных нейрофиламентов для оценки прогрессирования заболевания», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки)**

### **Актуальность темы выполненной работы**

Рассеянный склероз (РС) в настоящий момент расценивается как неизлечимое хроническое аутоиммунное прогрессирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), требующее постоянного мониторинга для выбора тактики лечения. Имеются различные методы оценки активности и прогрессирования заболевания, но в практической деятельности наиболее широко применяются клиническая оценка и ретроспективный анализ анамнестических данных. Существенным их ограничением является то, что продолжительное наблюдение за развитием симптомов ведет к неизбежному формированию инвалидизации пациентов с РС. В этой связи научными коллективами в России и мире проводятся поисковые исследования маркеров, которые позволили бы объективно оценивать даже функциональное повреждение нервной системы для создания новых методов мониторинга прогрессирования РС. Одним из таких потенциальных биологических маркеров выступают легкие цепи нейрофиламентов, однако, их роль для клинического использования у пациентов с неврологической патологией, в том числе РС, неоднозначна и до конца не изучена.

Диссертационная работа посвящена актуальному вопросу изучения взаимосвязи между клиничко-анамнестическими характеристиками пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующими типами течения РС с показателями сывороточных легких цепей нейрофиламентов, а также оценке

диагностической мощности сывороточных легких цепей нейрофиламентов для постановки диагноза РС. Таким образом, актуальность диссертационной работы Каменских Е.М. не вызывает сомнения.

### **Новизна исследования, полученных данных, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В ходе исследования получены совокупные данные о клинико-анамнестических различиях в группах ремиттирующего и вторично-прогрессирующего течения РС. Анализ проведен с применением широкого набора параметров, представляющих большой интерес для изучения РС. Согласно выполненному обзору современных научных данных оценены факторы, которые с наибольшей вероятностью обладают прогностическим потенциалом в отношении прогрессирования РС на популяции пациентов.

Впервые было показано, что длительность течения РС оказывает влияние на скорость нарастания инвалидизации пациентов с вторично-прогрессирующим течением в дальнейшем.

Приоритетным в представленной работе является определение возможностей использования сывороточных легких цепей нейрофиламентов для оценки течения и прогрессирования РС. Впервые получены данные о возможности применения сывороточных легких цепей нейрофиламентов для диагностики РС на раннем этапе течения заболевания (до 5 лет) с оценкой чувствительности и специфичности по сравнению с результатами, полученными от условно-здоровых добровольцев. Проведено сравнение уровней сывороточных легких цепей нейрофиламентов между пациентами с разными типами течения и стадиями РС. Также проведен проспективный мониторинг, позволяющий оценить динамику сывороточных легких цепей нейрофиламентов от стадии обострения к моменту наступления ремиссии в течение  $60 \pm 7$  дней. На основании полученных данных автором сформулирована гипотеза о роли сывороточных легких цепей нейрофиламентов в мониторинге тяжести поражения ЦНС при РС.

## **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Полученные знания расширяют и дополняют сведения о возможности применения сывороточных легких цепей нейрофиламентов в диагностике и мониторинге РС, что в настоящее время является актуальным направлением для клинической неврологии и фундаментальной нейронауки в России и во всем мире. Полученные результаты могут быть использованы для планирования дальнейших клинических исследований и обсервационных наблюдений с участием пациентов с РС.

Данные о факторах риска конверсии во вторично-прогрессирующее течение и влияние длительности заболевания на нарастание инвалидизации после конверсии во вторично-прогрессирующее течение имеют практическое значение для врачей-неврологов, занимающихся проблемами аутоиммунных заболеваний нервной системы.

В рамках проводимого исследования был сделан акцент на потенциальную применимость метода оценки биологического маркера именно периферических сред, что повышает вероятность последующего внедрения в реальную клиническую практику.

## **Оценка структуры и содержания диссертационной работы, ее завершенность**

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями и изложена в классическом стиле на 146 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы. Материал диссертации сопровождается 14 таблицами, иллюстрирован 28 рисунками. Список литературы включает 268 источников (из них 30 отечественных и 238 иностранных).

Во введении обоснована актуальность темы, указаны цель и задачи, научная новизна и научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации проведенного исследования. Цель исследования сформулирована корректно и отражает суть выполненной работы, задачи соответствуют цели.

Первая глава содержит анализ отечественных и зарубежных научных публикаций. В обзоре отражены современные представления о терминах, в которых определяется прогрессирование РС, а также патофизиологических механизмах прогрессирования РС. Представлены данные о методах детекции прогрессирования с использованием как клинико-anamnestических подходов, так и методов нейровизуализации и лабораторном анализе биологических маркеров, в том числе сывороточных легких цепей нейрофиламентов.

Во второй главе представлены этапы и дизайн исследования, отражены этические аспекты, критерии включения и невключения участников исследования, методы проведения преаналитических работ с биологическим материалом, подробная характеристика методов исследования, которые адекватны поставленной цели и задачам.

В третьей главе излагаются полученные результаты. В первом разделе дана клиническая характеристика обследованной выборки пациентов с РС. Представлено сравнение клинико-anamnestических данных между подгруппами ремиттирующего и вторично-прогрессирующего типов течений, выделены и объяснены статистически значимые различия, установленные между выборками. Произведен корреляционный анализ, позволяющий установить, определить силу и статистическую значимость взаимосвязи ряда клинических факторов с фактом и скоростью прогрессирования при РС. Также получена прогностическая модель скорости прогрессирования заболевания в подгруппе пациентов с вторично-прогрессирующим течением в зависимости от стажа заболевания, которая легла в основу способа прогнозирования уровня инвалидизации у пациентов с вторично-прогрессирующим течением в зависимости от стажа заболевания. Во втором разделе главы описаны результаты сопоставления лабораторного анализа сывороточных легких цепей нейрофиламентов с данными в отношении типа,

длительности и стадии течения РС, а также проведено сравнение сывороточных легких цепей нейрофиламентов в исследуемой и условно-здоровой группе. Также представлены данные проспективного мониторинга уровня сывороточных легких цепей нейрофиламентов с этапа обострения к моменту ремиссии.

В заключении приводится подробное обсуждение результатов, включающее сопоставление данных мировой литературы с полученными сведениями на популяции пациентов с РС в отношении характеристик выборок пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением. Подробно описывается сравнение данных анализа сывороточных легких цепей нейрофиламентов с данными зарубежных и отечественных публикаций. Также представлены сведения о возможности применения сывороточных легких цепей нейрофиламентов для диагностики РС. Описано сравнение уровня сывороточных легких цепей нейрофиламентов у пациентов с разными типами течения и в разные стадии заболевания. Представлены результаты оценки сывороточных легких цепей нейрофиламентов в мониторинге течения РС.

Выводы и практические рекомендации сформулированы понятно и емко. Выводы соответствуют задачам исследования. Практические рекомендации конкретно и доступно сформулированы для применения в научной, образовательной и клинической деятельности.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов**

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций работы не вызывает сомнений. Изложенные в работе выводы основаны на глубоком анализе современной научной литературы, данных предшествующих исследований по теме диссертации, достаточном объеме выборки исследования.

Согласно сформулированным цели и задачам исследования было выполнено двухэтапное клиническое исследование. В первый этап – одномоментное сравнительное клиническое наблюдение – было включено 164 пациента с РС (130 пациентов с ремиттирующим течением РС, 34 пациента с вторично-прогрессирующим течением РС). Для лабораторного анализа был получен биоматериал от 93 пациентов с РС, для контроля использовался биоматериал от условно-здоровых добровольцев (40 человек). Вторым этапом было проведено проспективное наблюдение с двумя визитами для пациентов, находящихся в стадии обострения до момента ремиссии через 60 дней (24 участника). Для анализа содержания сывороточных легких цепей нейрофиламентов использовался метод твердофазного иммуноферментного анализа. Полученные результаты обработаны с использованием корректных статистических методов.

### **Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах**

Объема опубликованных по теме диссертации материалов достаточно для ознакомления с основными положениями. По теме исследования опубликовано 12 печатных работ, в том числе статей в журналах из Перечня Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации – 8, журналах, входящих в международные базы данных Web of Science и Scopus – 11.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертационной работы используются в образовательном процессе кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, в том числе в практической клинической работе неврологической

клиники и научной деятельности Исследовательского банка биологического материала ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск).

Результаты и выводы, сформулированные в диссертации, могут быть полезны для практикующих врачей неврологов, сотрудников биобанков, занимающихся созданием биоресурсных коллекций от пациентов с неврологическими заболеваниями, а также для дальнейших научных исследований.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Каменских Екатерины Михайловны нет. В ходе изучения материалов диссертации в рамках обсуждения возникли следующие вопросы уточняющего характера, не снижающие научную и практическую значимость работы:

- 1) Имеются ли различия между собранной Вами коллекцией биоматериалов от уже существующих, что позволяет сформулировать данный результат в качестве научной новизны?
- 2) Почему были выбраны именно легкие цепи нейрофиламентов?
- 3) С учетом данных литературы, разница в содержании сНФЛ между пациентами с РС и условно-здоровыми добровольцами, в ряде случаев, достигалась только при проведении факторного анализа с учетом возраста субъектов. Проводился ли такой анализ в рамках данной диссертации?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Каменских Екатерины Михайловны на тему «Рассеянный склероз: исследование потенциальных клинических маркеров и уровня легких цепей сывороточных нейрофиламентов для оценки прогрессирования заболевания», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки), является научно-квалификационной работой и содержит решение актуальной научной задачи – оценку роли сывороточных легких цепей нейрофиламентов в диагностике и мониторинге рассеянного склероза, имеющей существенное значение для неврологии. Работа полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней»,

утвержденного Постановлением Правительства РФ (приказ № 842 от 24 сентября 2013г., в действующей редакции от 25 января 2024 г.), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

**Официальный оппонент:**

Профессор кафедры неврологии  
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

Клара Закиевна Бахтиярова

« 04 » 06 2024 г.

Даю согласие на сбор, обработку  
и хранение персональных данных

Клара Закиевна Бахтиярова

Подпись профессора кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, д.м.н., профессора Клары Закиевны Бахтияровой «ЗАВЕРЯЮ»

И.о. проректора по научной и  
международной деятельности  
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор



Миляуша Фаузиевна Кабирова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 450008, Приволжский федеральный округ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. Телефон: +7 (347) 272-1160. Электронная почта: [rectorat@bashgmu.ru](mailto:rectorat@bashgmu.ru), <https://bashgmu.ru/>