

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Смагиной Инны Вадимовны 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) к настоящему моменту является неизлечимым заболеванием, которое поражает молодое трудоспособное население, в дальнейшем вызывая развитие стойкой инвалидизации, вплоть до полной потери трудоспособности и катастрофического снижения качества жизни. Своевременная диагностика заболевания и обоснованно подобранная терапия позволяют отсрочить наступление необратимых повреждений центральной нервной системы (ЦНС). Подбор терапии может осуществляться на основании разных подходов, но принципиально важным остается наблюдение за клинической картиной и данными нейровизуализации, которые позволяют оценивать активность заболевания и прогрессирование РС. При этом по данным литературы, ведется поиск дополнительных маркеров, которые обладают определенной диагностической и прогностической ценностью в отношении мониторинга РС. Определенный интерес представляют легкие цепи нейрофиламентов (NfL), которые являются белками аксонов нейронов. Данные белки попадают в окружающие среды и межклеточное пространство при нарушении клеточной мембраны аксонов, и связаны с последующим формированием локальной аксональной дегенерации. Работа по изучению роли сывороточных легких цепей нейрофиламентов (sNfL) при РС является новой, на данном этапе до сих пор не сформулированы четкие критерии, позволяющие оценить роль sNfL в диагностике и мониторинге РС.

Актуальность диссертационной работы Каменских Е.М. не вызывает сомнения: работа направлена на изучение роли sNfL при диагностике и мониторинге РС, что заключается в подробном изучении взаимосвязи уровня показателя sNfL с клиническими и анамнестическими данными пациентов с разными типами течения РС, оценке значения показателя sNfL для определения прогрессирования РС.

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

В настоящей работе впервые был разработан способ прогнозирования степени инвалидизации у пациентов с вторично-прогрессирующим течением в зависимости от длительности течения РС. Полученная закономерность показала, что чем больше стаж заболевания к моменту перехода ремиттирующей формы во вторично-прогрессирующее течение, тем медленнее в дальнейшем будет происходить нарастание инвалидизации по расширенной шкале оценки инвалидизации.

В настоящей работе впервые была создана биоресурсная коллекция цельной крови и ее компонентов от пациентов с РС с разными типами течения и в разные стадии заболевания, аннотированная клиническими сведениями и показателями sNfL.

Впервые была оценена диагностическая мощность sNfL с использованием данных пациентов, стаж заболевания которых составляет до 5 лет, так как именно ранние периоды заболевания обладают наибольшей ценностью в отношении диагностического поиска. Также на основании собранной биоресурсной коллекции проведено сравнение уровней sNfL у пациентов с РС с разными типами течения и в разные стадии. Впервые методом ИФА был проведен проспективный мониторинг sNfL от стадии обострения к стадии ремиссии.

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

Значимость для реальной клинической практики составляют полученные данные о факторах риска перехода ремиттирующего течения во вторично-

прогрессирующее, который имеет связь со стажем заболевания. Это подчеркивает возможность влияния на долгосрочное течение заболевания, и длительное сохранение качества жизни пациентов с РС, при обоснованно выбранной тактике даже на ранних стадиях заболевания.

Результаты работы позволили получить новые сведения о лабораторных маркерах течения и прогрессирования РС. Так была определена диагностическая ценность sNfL для пациентов со стажем РС до 5 лет, что имеет высокую клиническую значимость. Данные в отношении ценности sNfL в мониторинге РС позволили установить возможность отражения тяжести поражения головного мозга. Данные сведения повышают возможности в отношении тактики наблюдения за пациентами с РС.

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

Основная часть рукописи диссертации изложена на 146 страницах печатного текста. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и списка литературы. Работа сопровождается 14 таблицами, 28 рисунками, 3 клиническими примерами применения способа прогнозирования прогрессирования РС у пациентов с вторично-прогрессирующим течением. Библиография включает 268 источников литературы, в том числе 30 отечественных и 238 иностранных источников.

Во введении поэтапно обосновывается актуальность темы исследования, формулируются цель, задачи, научная новизна и научно-практическая значимость работы. Представлены основные положения, выносимые на защиту, а также сведения об апробации проведенного исследования. Цель исследования сформулирована корректно, задачи исследования соответствуют поставленной цели.

Первая глава посвящена анализу отечественных и зарубежных научных исследований, в котором рассматриваются современные представления о прогрессировании рассеянного склероза (РС) и его патофизиологических

механизмах. Описываются методы детекции прогрессирующего РС, включая клинико-anamнестические подходы, нейровизуализацию и лабораторный анализ биомаркеров, особое внимание уделено легким цепям нейрофиламентов.

Во второй главе указаны сведения о методологии проводимого исследования: подробно описаны этапы и дизайн исследования, приведены основные этические аспекты с описанием выборок субъектов, уделено внимание методам работы с биологическим материалом, включающим процессы сбора, транспортировки, процессинга и дальнейшего хранения. Детально описаны этапы и методы статистического анализа, включая указание на выбранные статистические критерии сравнения подгрупп, метод ROC-анализа и регрессионного анализа для построения прогностической модели.

Третья глава содержит результаты исследования. Первый раздел описывает клинические характеристики выборки пациентов с РС с указанием на статистически значимые различия между подгруппами с разными типами течения РС. Автором проводится корреляционный анализ с описанием полученных статистически значимых взаимосвязей. Также подробно описывается прогностическая модель скорости прогрессирующего пациентов с вторично-прогрессирующим типом течения РС, которая базируется на стаже заболевания и лежит в основе способа прогнозирования уровня инвалидизации у пациентов с вторично-прогрессирующим течением. Второй раздел представляет результаты лабораторного анализа сывороточных легких цепей нейрофиламентов: сравнения данных между пациентами с РС и условно-здоровыми добровольцами, связь с типом течения, длительностью и стадией заболевания, а также результаты проспективного мониторинга, который проводился в рамках второго этапа клинического исследования.

В заключении обсуждаются полученные результаты клинического наблюдения и лабораторного анализа, а также их сопоставления между собой. Полученные сведения сравниваются с мировой и национальной литературой. Описывается потенциальное применение сывороточных легких цепей нейрофиламентов для диагностики РС и оценки его течения.

Выводы и практические рекомендации сформулированы ясно и четко: выводы соответствуют поставленным задачам исследования, практические рекомендации могут использоваться в научной, образовательной и клинической практиках. Автореферат отражает основные положения диссертации.

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

Полученные выводы, положения, выносимые на защиту и сформулированные практические рекомендации достоверны и обоснованы. Научные выводы сформулированы с учетом глубокого анализа современной научной литературы и предшествующих исследований по данной теме, а также подкрепляются размером подобранной выборки исследования и выбранными методами статистической обработки.

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

Научные публикации в периодических изданиях по теме диссертации содержат результаты работы и позволяют ознакомиться с основными аспектами исследования. По материалам диссертации было опубликовано 12 научных работ, включая статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации (8 работ), а также в международных базах цитирования Web of Science и Scopus (11 работ).

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

Результаты и выводы, полученные в рамках диссертационной работы, применяются в учебном процессе кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, а также в практической деятельности неврологической клиники и научной работе Исследовательского банка биологического материала ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Полученные результаты и выводы имеют ценность для практической деятельности врачей-неврологов, работников биобанков, занимающихся созданием коллекций биологического материала от пациентов с неврологическими заболеваниями, а также для будущих научных исследований в данной области.

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. В исследуемой вами группе РС пациенты с ВПРС составили около 21 %. Было ли распределение на группы ВПРС с обострением и без обострений? Была ли попытка сравнения в этих группах уровня NfL?
2. Как вы можете объяснить критерий невключения – балл EDSS больше 7?
3. Для уровней в СМЖ больных РС продемонстрировано многократное превышение в сравнении с таковыми в сыворотке крови, а также более тесная корреляция с воспалительным профилем ЦНС. Исследовали ли вы, может на малой выборке пациентов, концентрации NfL в СМЖ?
4. Как вы могли бы пояснить (на основе своих данных или на данных литературы), что индекс массы тела влияет на показатели NfL?

## Заключение

Диссертационная работа Каменских Екатерины Михайловны на тему «Рассеянный склероз: исследование потенциальных клинических маркеров и уровня легких цепей сывороточных нейрофиламентов для оценки прогрессирования заболевания», выполненная под научным руководством д.м.н., профессора Валентины Михайловны Алифировой, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной неврологической задачи: оценки возможностей применения сывороточных легких цепей нейрофиламентов для диагностики и мониторинга течения рассеянного склероза, имеющей существенное значение для неврологии.

По актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов диссертация полностью соответствует требованиям, установленным 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.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, ее автор – Каменских Екатерина Михайловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

### Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой неврологии  
и нейрохирургии с курсом ДПО  
ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор  
«24» 05 2024 г.

Инна Вадимовна Смагина

Даю согласие на сбор, обработку  
и хранение персональных данных

Инна Вадимовна Смагина

Подпись заведующего кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, д.м.н., профессора Инны Вадимовны Смагиной **«ЗАВЕРЯЮ»**

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России  
кандидат медицинских наук, доцент

Наталья Михайловна Михеева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 656038, Российская Федерация, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40. Телефон приемной ректора: +7(3852) 366-800. Электронная почта: [rector@asmu.ru](mailto:rector@asmu.ru)



Подпись заверяю  
Начальник управления кадров  
Е.А. Мякушев