

СТЕНОГРАММА

заседания Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН (протокол № 1)

г. Екатеринбург

21 февраля 2018 г.

Председатель - Черешнев В.А., председатель Совета Д 004.027.02, академик РАН, д.м.н., профессор

Секретарь - Тузанкина И.А., ученый секретарь Совета Д 004.027.02, д.м.н., профессор, ЗДН РФ

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

«Иммунные механизмы патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн», представленной к.м.н., доцентом Давыдовой Е.В. на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Научные консультанты:

- Зурочка А.В., д.м.н., профессор;
- Альтман Д.Ш., д.м.н., доцент, засл. врач РФ

Официальные оппоненты:

- Тоголян А.А., академик РАН, д.м.н., профессор
- Козлов И.Г., д.м.н., профессор
- Мякотных В.С., д.м.н., профессор

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» (г. Санкт-Петербург)

Председатель Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН (далее – дис. совета), академик РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А. Глубокоуважаемые члены диссертационного совета, из 21 члена дис. совета на сегодняшнем заседании присутствуют 16 человек. Из них, 9 докторов наук по специальности 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология, медицинские науки, по специальности 14.03.03 – патофизиология, биологические науки – 7 человек.

Персонально присутствуют:

1.	Черешнев Валерий Александрович	председатель Совета Д 004.027.02, академик РАН, д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки
2.	Тузанкина Ирина Александровна	ученый секретарь Совета Д 004.027.02, д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки
3.	Бейкин Яков Борисович	д.м.н., профессор, засл. врач РФ, 14.03.09, медицинские науки
4.	Гусев Евгений Юрьевич	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки
5.	Данилова Ирина Георгиевна	д.б.н., доцент, 14.03.03, биологические науки
6.	Забокрицкий Николай Александрович	д.м.н., доцент, 14.03.03, биологические науки
7.	Зурочка Александр Владимирович	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки
8.	Ковальчук Людмила Ахметовна	д.б.н., доцент, 14.03.03, биологические науки
9.	Котомцев Вячеслав Владимирович	д.б.н., профессор, 14.03.03, биологические науки
10.	Мальчиков Игорь Александрович	д.м.н., доцент, 14.03.09, медицинские науки
11.	Проценко Юрий Леонидович	д.б.н., 14.03.03, биологические науки

12.	Сарапульцев Петр Алексеевич	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.03, биологические науки
13.	Филимонкова Нина Николаевна	д.м.н., доцент, 14.03.09, медицинские науки
14.	Цывьян Павел Борисович	д.м.н., профессор, 14.03.03, биологические науки
15.	Черешнева Маргарита Владимировна	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки
16.	Чистякова Гузель Нуховна	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки

Отсутствуют по уважительным причинам 5 человек: Бельтюков Евгений Кронидович, д.м.н., 14.03.09, медицинские науки; Бершицкий Сергей Юрьевич, д.б.н., 14.03.03, биологические науки; Леонтьев Сергей Леопольдович, д.м.н., проф., 14.03.03, биологические науки; Юшков Борис Германович, зам. председателя Совета Д 004.027.02, член-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ, Якушева Марина Юрьевна, д.м.н., 14.03.03, биологические науки.

Таким образом, сегодняшнее заседание правомочно, кворум есть. Позвольте считать заседание дис. совета открытым и приступить к защите диссертации.

Объявляется публичная защита диссертации соискателя, к.м.н., доцента **Давыдовой Евгении Валерьевны** на тему «Иммунные механизмы патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн», на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология. Работа выполнена на кафедре патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Научные консультанты:

– **Зурочка Александр Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук;

– *Альтман Давид Шурович*, доктор медицинских наук, доцент, заслуженный врач РФ, профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

– *Тололян Арег Артемович*, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии (г. Санкт-Петербург);

– *Козлов Иван Генрихович*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева Минздрава РФ (г. Москва);

– *Мякотных Виктор Степанович*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой Факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ведущая организация – *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины»* (г. Санкт-Петербург).

Для обзора документов слово предоставляется ученому секретарю Тузанкиной Ирине Александровне.

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкина И.А. Уважаемые коллеги, в документах присутствует весь необходимый объем документов, соответствующий требованиям ВАК, среди которых – заявление о приеме диссертации к публичной защите от 15 ноября 2017 г., копия диплома об окончании Челябинской государственной медицинской академии по специальности «Педиатрия», копия диплома о

присуждении степени кандидата медицинских наук от 15 апреля 2006 года, копия диплома о присвоении звания доцента по специальности «Патологическая физиология» от 1 июля 2016 года, обоснование необходимости двух научных консультантов, информация о размещении докторской диссертации на сайте Института иммунологии и физиологии от 17 октября 2017 года, размещение автореферата на сайте Института от 15 ноября 2017 года, объявление о защите диссертации и информация о размещении автореферата на сайте ВАК от 16 ноября 2017 г. Подготовлена информационная справка, в которую включены сведения о научных консультантах, выпускающей организации, членах экспертной комиссии, ведущей организации и официальных оппонентах, в т.ч. справка об изменении должности и места работы официального оппонента Козлова И.Г. Диссертация и автореферат прошли проверку на оригинальность/уникальность по системе «Антиплагиат»: оригинальность автореферата – 90,86 %, диссертации – 86,26%. Диссертация и автореферат сданы в библиотеку в срок, 13 декабря 2017 года.

В деле представлены 5 актов о внедрении, из них один – в научно-исследовательскую деятельность лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН (г. Екатеринбург), два – в учебный процесс кафедр патологической физиологии и нервных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, два – в практическую деятельность неврологического отделения ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», работу ГБУЗ «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн» (г. Челябинск).

Список публикаций по теме диссертации имеет 34 наименования, из них в рецензируемых научных изданиях – 23 статьи и 2 тезисов, 1 монография и 1 учебное пособие. Авторефераты разосланы 10 декабря 2017 года в 32 организации, из них 7 – обязательных адресов, 25 – дополнительных.

Документы соответствуют требованиям п.29 «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук», утв. приказом Минобрнауки России от 10 ноября 2017 г. № 1093.

Разрешите зачитать **характеристику**.

Давыдова Евгения Валерьевна родилась в 1975 году в городе Челябинске, гражданка РФ, русская. С 1993 года по 2000 год училась в Челябинской государственной медицинской академии, получила специальность «Врач - педиатр».

После окончания академии прошла клиническую интернатуру на кафедре детских болезней № 2, первичную специализацию по клинической иммунологии и аллергологии в 2003 году. С 2001 по 2010 год работала научным сотрудником в Институте иммунологии и физиологии УрО РАН (г. Екатеринбург).

В 2006 году успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему: «Взаимосвязь липидного фенотипа и состояния клеточного звена иммунного гомеостаза у мужчин с начальными проявлениями нарушений кровоснабжения мозга» в Диссертационном совете Д 208.117.03 при ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ.

С 2009 года работает преподавателем на кафедре патологической физиологии в ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее *ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ*), с 2013 г. по настоящее время в должности доцента. В 2015 году прошла первичную переподготовку по специальности «Физиотерапия» в ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ, в 2017 году – повышение квалификации по дополнительной профессиональной программе «Медицинская реабилитация» ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ. С сентября 2015 года работает в должности заведующей отделением физиотерапии, с мая 2017 года и по настоящее время в должности заведующей отделением реабилитации ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». Кроме того, Евгения Валерьевна работает по совместительству доцентом по кафедре патологической физиологии в ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ. В 2016 году получила звание доцента по специальности 14.03.03 – патологическая

физиология.

Давыдова Е.В. с 01.07.2013 года является соискателем ученой степени доктора медицинских наук на кафедре патологической физиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ.

В настоящее время ею выполнена и представлена к защите докторская диссертация на тему: «Иммунные механизмы патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн».

Основные материалы докторской диссертации представлены и обсуждены на конференциях: научно-практической конференции, посвященной 69-летию Челябинской областной клинической больницы (Челябинск, 2007); 2-ом Чешско-Российском медицинском Форуме «Инновационные технологии в медицине» (Челябинск, 2008); III Международном симпозиуме «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии» (Санкт-Петербург, 2011); Межрегиональной научно-практической конференции «Инновационные технологии в терапии хронического болевого синдрома у участников боевых действий» (Самара, 2014); VIII, IX, X, XI Всероссийских конференциях с международным участием «Иммунологические чтения в Челябинске» (Челябинск, 2013, 2014, 2015, 2016); XIV, XVI Всероссийском научном форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2011, 2017).

Всего ею опубликовано 46 работ, из них по теме докторской диссертации – 34 научные работы, в том числе 23 научные статьи и 2 тезисов в изданиях, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ.

Давыдова Е.В. успешно сочетает педагогическую деятельность с научной работой, имеет широкий научный кругозор. Она неоднократно повышала свою квалификацию по специальности «клиническая иммунология, аллергология», читает лекции студентам IV, VI курсов, интернам, ординаторам, врачам по основным разделам теоретической иммунологии и аллергологии, проводит консультации больных.

Евгения Валерьевна пользуется заслуженным уважением в коллективе сотрудников и среди студентов. Участвует в организации региональных научно-практических конференций, проведении циклов усовершенствования и профессиональной переподготовки врачей-иммунологов-аллергологов,

является разработчиком рабочих программ по подготовке аспирантов и 7 учебно-методических пособий.

Давыдова Е.В. владеет современными методами клинической лабораторной диагностики, способна самостоятельно вести научно-исследовательскую деятельность, обладает для этого организаторскими способностями.

Семейное положение: замужем, имеет двух дочерей.

Во всех коллективах, где она работает, пользуется уважением и авторитетом. Характеристика дана для представления к нам в Совет.

Председатель дис. совета, акад. РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А.

Есть ли вопросы к ученому секретарю? Нет. Евгения Валерьевна, Вам, предоставляется слово для доклада.

Давыдова Е.В. Докладывает основные положения диссертационной работы (*доклад на DVD-R*).

Председатель дис. совета, акад. РАН, д.м.н., проф., Черешнев В.А.

Спасибо, пожалуйста, вопросы.

Д.м.н., проф. Цывьян П.Б. Исходя из названия Вашей диссертации «Иммунные механизмы патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн» понятно, что тот процесс, который Вы изучали, не был локальным и затрагивал не только структуры мозга и поэтому, стоит ожидать повреждения других регуляторных систем в частности, сердечно-сосудистой. Каково было соотношение ишемической патологии миокарда, нарушений ЭКГ, ритма в Ваших группах исследования?

Давыдова Е.В. Уважаемый Павел Борисович, скажу, что ИБС, нарушения ритма и другие поражения сердечно-сосудистой системы были критериями исключения при наборе групп исследования, поэтому говорить о каком-либо соотношении на данный момент не могу, т.к. мы этой проблемой не занимались.

Д.м.н., проф. Цывьян П.Б. Скажите, пожалуйста, Вы исследовали уровни систолического, диастолического давления у Ваших пациентов?

Давыдова Е.В. Ранние формы хронической ишемии мозга, в частности, начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга диагностируются при наличии системной сосудистой патологии гипертонического и/или атеросклеротического генеза. Артериальная гипертензия в группе пациентов с НПНКМ была установлена более чем в 50 % случаев, при ДЭП-1 более чем в 60 %, т.е. системное сосудистое поражение присутствовало, при этом дислипидемия была установлена более чем в 93 % случаев.

Д.м.н., проф. Цывьян П.Б. Из материалов и методов следует, что было обследовано 250 военнослужащих, из них: ветеранов – участников боевых действий в Афганистане – 220 человек в возрасте от 30 до 55 лет. Война в Афганистане закончилась в 1989 году, т.е. на сегодняшний день более 25 лет. Средний возраст Ваших пациентов 47 лет, т.е. они были призваны на службу в возрасте 19 лет. Скажите, не было ли у Вас идеи исследовать группы людей, которые подвергались стрессу относительно недавно, в Чеченскую войну?

Давыдова Е.В. Дело в том, что наши исследования начинались достаточно давно, когда с момента боевых действий в Афганистане прошло около 15-18 лет, а на момент призыва они были в возрасте от 19 до 23 лет, в данном диапазоне. Участники Чеченской войны не были включены в исследование по причине другого возрастного диапазона.

Д.б.н., доцент Данилова И.Г. Чем Вы объясните, что интерлейкин-2 растет, а интерлейкин-4 абсолютно не отмечается ростом?

Давыдова Е.В. Уважаемая Ирина Георгиевна, рост регуляторного цитокина интерлейкина-2 может быть обусловлен необходимостью в пролиферации иммунных клеток, т.к. на фоне психоэмоционального стресса, влияния гормонов стресса имеет место перераспределение в основном Т-клеточной популяции, вследствие миграции в костный мозг, поэтому имеется необходимость в восполнении количества циркулирующих Т-лимфоцитов путем их пролиферации. В данном случае нет ярко выраженного воспаления,

и нет необходимости в продукции противовоспалительных цитокинов – интерлейкина-4, а потребность восполнить пул Т-лимфоцитов выше, что на фоне активации моноцитарно-макрофагальной системы, сопровождается повышением интерлейкина-2 в крови.

Д.м.н., доцент Филимонкова Н.Н. В практических рекомендациях Вы предлагаете изученный Вами препарат к практическому применению. Можно ли четко сформулировать назначение препарата?

Давыдова Е.В. Уважаемая Нина Николаевна, мы рекомендуем данный препарат в связи с тем, что нами были выявлены у ветеранов с НПНКМ и неврологические, и иммунные расстройства, а препарат работает как противоастенический и корригирует иммунные нарушения. Поэтому практические рекомендации следующие: при установлении диагноза НПНКМ с помощью использования клинических, инструментальных методов диагностики, возможно применение данного препарата в качестве препарата выбора, в связи с его нейро- и иммуотропным действием, несмотря на то, что он не входит в стандарты лечения данной патологии.

Д.б.н. Проценко Ю.Л. В России распространенным способом снятия стресса является алкоголизация. Учитывали ли Вы степень принятия алкоголя и его влияние, т.к. известно, что ветераны Афганистана часто употребляли и наркотики?

Давыдова Е.В. Уважаемый Юрий Леонидович, при проведении анкетирования мы учитывали тот факт, что отдельные индивидуумы принимали наркотики и алкоголь, но это были единичные случаи и в равной степени встречались в обеих группах исследования, что, на наш взгляд, не влияет на полученные нами результаты.

Д.м.н., проф. Гусев Е.Ю. Определялась ли степень нейродегенеративных процессов по данным МРТ?

Давыдова Е.В. Уважаемый Евгений Юрьевич, МРТ мы проводили только в сложных случаях при дифференциальной диагностике дисциркуляторной энцефалопатии, для диагностики НПНКМ проведение

МРТ не требуется, т.к. при данной патологии нет органического поражения мозга, поэтому в диссертации эти данные не представлены.

Д.м.н., проф. Гусев Е.Ю. То есть существенной разницы в МРТ-картине между группами не было?

Давыдова Е.В. Практически не было. Разница есть в клинических проявлениях, при ДЭП-1 имели место признаки органического поражения ЦНС в виде рассеянной неврологической микросимптоматики, а на МРТ выявлялись единичные морфологические изменения в виде участков глиоза, разрежения мозговой ткани, что связано с явлениями нейронной дегенерации.

Д.м.н., проф. Гусев Е.Ю. Что Вы подразумеваете под морфологическими признаками апоптоза?

Давыдова Е.В. Это признаки апоптоза лимфоцитов в окраске суправитальным красителем Ноеchst, с проникновением в ядро.

Д.м.н., проф. Чистякова Г.Н. У меня есть замечание по работе, в автореферате и слайдах контрольную группу Вы поменяли местами.

Далее у меня вопрос к Вам, уважаемая Евгения Валерьевна, по применению препарата. Когда Вы говорите о повышении провоспалительных цитокинов, не является ли это защитным механизмом при развитии ишемии, а применяя препарат, Вы подавляете провоспалительную активность цитокинов?

Давыдова Е.В. Уважаемая Гузель Нуховна, Ваше замечание справедливо, в слайдах есть данная опечатка.

Ответ на вопрос: Рост провоспалительных цитокинов может быть обусловлен участием моноцитов в процессах атерогенеза и подавление данным препаратом уровня провоспалительных цитокинов может играть положительную роль в подавлении процессов системного сосудистого воспаления.

Д.м.н., проф. Чистякова Г.Н. До какого уровня подавления?

Давыдова Е.В. До уровня нормы, а не до уровня иммунодефицитного состояния, т.е. снижения ниже показателей контрольной группы мы не обнаружили.

Д.м.н., проф. Чистякова Г.Н. Вы пишете, что в госпитале ветеранов Вы впервые провели такую работу, но госпиталей много, может быть такая работа где-нибудь еще ведется?

Давыдова Е.В. Эта работа не единственная, которая вышла из стен Челябинского госпиталя ветеранов, она завершает цикл работ, начатых еще при профессоре Теплово С.Н. Около 10 работ, в целом, вышло по данной тематике. Есть работы, схожие по тематике исследования профессора Мякотных В.С. на базе Свердловского областного госпиталя ветеранов по проблемам постстрессовых расстройств, неврологической патологии. Есть похожие работы по тематике, но они идут не в иммунологическом ключе и не с позиций рассмотрения нейроиммунных взаимодействий.

Д.б.н., доцент Данилова И.Г. Проходит ли изучаемый Вами препарат через гемато-энцефалический барьер?

Давыдова Е.В. Я думаю, что он проходит через гемато-энцефалический барьер, поскольку есть ряд экспериментальных исследований, проводимых на базе Уфимской школы, которые показали его непосредственное воздействие на структуры ЦНС: стриатум, гиппокамп.

Д.б.н., доцент Данилова И.Г. А нейротропные эффекты препарата связаны с его воздействием на структуры ЦНС или иммунную систему. Вы же показатели смотрите в крови. Что первично?

Давыдова Е.В. Я думаю, что препарат проникает через гематоэнцефалический барьер, а поскольку его действие политропное, то он действует как на рецепторы ЦНС, так и рецепторы клеток иммунной системы. Препарат действует на рецепторы ЦНС к дофамину, к ГАМК-бензодиазепиновому комплексу, с этим и связано его нейротропное, психостимулирующее действие. В отношении его влияния на процессы апоптоза иммунных клеток экспериментальными исследованиями

установлено, что адамантилбромфениламин способен подавлять Fas-индуцированный апоптоз лимфоцитов, т.е. он, вероятно, обладает и рецепторным воздействием на периферические иммунные клетки.

Председатель дис. совета, акад. РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А. Есть ли еще вопросы, коллеги? Достаточно? Достаточно. Объявляется технический перерыв.

Технический перерыв. После перерыва.

Председатель дис. совета, акад. РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А. Продолжаем нашу работу. Уважаемые коллеги, в соответствии с регламентом слово предоставляется научным консультантам, пожалуйста, Александр Владимирович.

Научный консультант, д.м.н., проф. Зурочка А.В. Уважаемый Валерий Александрович, уважаемые коллеги. Оглашает положительный отзыв (*прил.*). Мне сегодня очень приятно говорить о диссертанте, с которым мы на протяжении долгих лет работаем совместно, и Евгения Валерьевна на моих глазах за это десятилетие выросла в великолепного специалиста в различных областях неврологии, сосудистой патологии, иммунологии и многих других отраслях, что особенно важно. Вся иммунология в работе сделана, собственно говоря, ее руками, ею освоены методы, технологии, причем, этот уровень очень высокий, т.е. технически – это очень грамотный подготовленный специалист, при этом она еще и клиницист и врач-лаборант по сути дела, имеет такое уникальное сочетание умений, которое позволило провести на необходимом высокотехнологичном уровне это исследование. Второй момент, это очень хороший позитивный человек, обладающий способностью привлекать к себе людей и к которой в ее окружении относятся очень хорошо. Вокруг нее всегда создается теплая атмосфера, с ней приятно работать, получать хорошее эмоциональное состояние. Ну и при этом она еще и мать двоих детей, что тоже немаловажно, поэтому, мне очень приятно представлять этого человека, ну а о степени научной новизны работы решать членам дис. совета, а с точки зрения научных консультантов

Евгения Валерьевна является очень квалифицированным грамотным специалистом, который, я считаю, весьма достойно представляет свою диссертационную работу в нашем Совете.

Председатель дис. совета, акад. РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А.
Спасибо, Александр Владимирович. Слово второму научному консультанту Альтману Давиду Шуровичу.

Научный консультант, д.м.н., доцент Альтман Д.Ш.
Глубокоуважаемый председатель, члены диссертационного совета. Оглашает положительный отзыв (*прил.*). Мне сегодня чрезвычайно приятно выступать здесь, я здесь впервые. Сегодняшний доклад, научное сообщение, с которым выступила Евгения Валерьевна – одна из работ, которая когда-то, много лет назад была запланирована научным руководителем Челябинского областного клинического терапевтического госпиталя для ветеранов войн Светланой Николаевной Тепловой, которую мы все прекрасно знали и помним. Могу сказать, что тот каскад исследований, который начался более 20 лет назад, это, в частности, ответ на вопрос, почему такой возрастной ценз у наших пациентов, и потому что тогда еще не было войны в Чечне, это была первая серия исследований, которая касалась афганских событий.

Могу сказать, что Евгения Валерьевна, а я был ее первым научным руководителем вместе со Светланой Николаевной Тепловой на кандидатской диссертации, и вот последовательная ее работа, последовательное ее исследование, которое она осуществляла на протяжении длительного периода, свидетельствует о том, что она очень концентрированный человек, прекрасно разбирающийся в этой теме, она знает смежные специальности, и неврологию, и системную сосудистую патологию и элементы кардиологии, нейрофизиологию, иммунологию. Сейчас она работает у нас в Челябинской областной клинической больнице и является руководителем отделения реабилитации. Могу сказать, что как заведующий отделением она очень пунктуальна, очень ответственна, я думаю, что вы имели возможность сегодня в этом убедиться. Это лидер коллектива, яркая личность. Я убежден,

что степень ее научных интересов не остановится на достигнутом, и она будет и дальше заниматься наукой и может через какой-то период времени, вполне возможно ее ученики придут сюда, защищаться в вашем Совете. Еще несколько слов о Евгении Валерьевне, она действительно очаровательный совершенно человек, увлекающийся и способный увлечь за собой. Пользуется большим уважением и влиянием внутри собственного коллектива, внутри областной больницы, что тоже немаловажно. Благодарю за внимание.

Председатель дис. совета, акад. РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А. Спасибо, Давид Шурович. Слово ученому секретарю Тузанкиной И.А. для обзора поступивших отзывов.

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкина И.А. Уважаемые коллеги, в деле есть заключение выпускающей организации, в качестве которой выступает Южно-Уральский государственный медицинский университет, утвержденное проректором по научной, инновационной и международной работе д.м.н., профессором Телешевой Л.Ф., заключение совместного заседания проблемной комиссии № 2 и кафедры патологической физиологии, подписан д.м.н., профессором кафедры анатомии и оперативной хирургии Злакомановой О.Н. В нем подчеркивается актуальность исследования, большой личный вклад соискателя в получении результатов. Достоверность полученных результатов исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, достаточным объемом выборки, использованием широкого спектра адекватных и апробированных лабораторных методов и сертифицированных приборов и наборов реагентов, воспроизводимостью результатов исследований. Результаты исследования, отраженные в диссертации, полностью соответствуют представленной первичной документации. Подлинность представленных в диссертации материалов и данных подтверждена. Основные материалы диссертационной работы были представлены на мероприятиях различного уровня. Полнота изложения

материалов диссертации в работах соответствует требованиям. Даны рекомендации к защите диссертации: с учетом общего уровня теоретической и профессиональной подготовки, научной зрелости соискателя, необходимо сделать вывод о том, что Давыдова Евгения Валерьевна является высококвалифицированным научным работником. Диссертационная работа Е.В. Давыдовой является самостоятельно выполненным законченным научным исследованием, квалифицируемым как решение научной проблемы, заключающейся в выявлении роли иммунных механизмов патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн.

Работа рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология (*заключение прил.*).

Оглашает положительный отзыв ведущей организации - Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» (г. Санкт-Петербург), утвержденный ВРИО директора, д.м.н., проф. Шайдаковым Е.В. Вопросов и замечаний нет. В отзыве указывается высочайшая актуальность проблемы, отмечается, что в настоящее время проблема острой и хронической цереброваскулярной патологии в Российской Федерации имеет большую медицинскую и социально-экономическую значимость, в связи с ее широким убикивитарным распространением, поражением лиц трудоспособного возраста, большим процентом инвалидизации и смертности. Ветераны современных войн представляют наиболее оптимальную модель для изучения механизмов нейроиммунной дисрегуляции, поскольку подвергаются воздействию тяжелого психоэмоционального стресса, который относится к потенциально-модифицируемым факторам риска и триггерным факторам клинической манифестации ранних форм хронической ишемии мозга. Понимание механизмов развития и прогрессирования хронической ишемии мозга основано на доказанной тесной структурно-функциональной связи нервной и

иммунной систем и требует дальнейшего детального анализа изменений иммунного статуса и факторов его регуляции.

В этом плане работа полностью соответствует указанной специальности. Указывается, что автором впервые показано, что формирование начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга происходит под влиянием стресс-индуцированной дизрегуляторной нейроиммунной эфферентации, сопровождаемой изменениями в иммунном статусе в виде перераспределительных изменений иммуноцитов, активации процессов апоптоза, экспрессией маркеров клеточного обновления в иммуноцитах. Выявлено, что повреждение гематоэнцефалического барьера сопровождается выходом в кровоток нейроспецифических белков: мозгового натрийуретического пептида, нейронспецифической енолазы, астроглиального белка S100 β и появлением в крови аутоантител к NR2-субъединице NMDA рецептора к глутамату, что приводит к формированию зон нейронной дегенерации и появлению очаговой неврологической симптоматики при дисциркуляторной энцефалопатии стадии - 1. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации полностью соответствует указанной специальности.

В заключении указывается, что диссертационная работа Давыдовой Евгении Валерьевны «Иммунные механизмы патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн» является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором совокупность полученных результатов экспериментально обосновывает решение научной проблемы исследования иммунных механизмов патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн. Данная работа имеет не только теоретическое, но и практическое значение, так как открывает новые возможности ранней диагностики и патогенетически обоснованной превентивной терапии ранних форм хронической ишемии мозга, что имеет существенное значение для медицины

и, в частности, для специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Диссертация отвечает предъявляемым к докторским диссертациям требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335), и может быть представлена к защите по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, медицинские науки. Автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Отзыв на диссертацию Давыдовой Евгении Валерьевны «Иммунные механизмы патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн» обсужден на совместном заседании Отдела иммунологии и Отдела молекулярной генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Института экспериментальной медицины» (протокол № 184 от «04» декабря 2017 года). Отзыв подписан *Фрейдлин Ириной Соломоновной*, чл.-корр. РАН, доктором медицинских наук, профессором, главным научным сотрудником Отдела иммунологии и *Соколовым Александром Викторовичем*, доктором биологических наук, заведующим лабораторией биохимической генетики Отдела молекулярной генетики (*отзыв прил.*).

В деле представлено 5 отзывов на автореферат, все отзывы положительные, вопросов и замечаний не имеют (*прил.*). Отзыв поступил от *Жесткова А.В.*, д.м.н., профессора, зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. Он отмечает актуальность, достоверность, научную новизну, значимость теоретических и практических результатов. Считает, что выводы и положения работы логично вытекают из поставленной цели и дают представление о роли иммунной системы в патогенезе ранних форм

хронической ишемии мозга, процессах аутоиммунизации. Поступил отзыв от *Калининой Н.М.*, д.м.н., профессора, главного научного сотрудника Отдела лабораторной диагностики ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России. Она дает высокую оценку диссертационной работе, считает, что исследование имеет не только теоретическое, но и практическое значение, т.к. открывает новые возможности превентивной терапии ранних форм хронической ишемии мозга. Следующий отзыв – от *Калуцкого П.В.*, д.м.н., профессора, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, также давшего высокую положительную оценку работе. В отзыве *Симбирцева А.С.*, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессора, научного руководителя ФГУП «Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, указывается, что диссертация выполнена на высоком методическом уровне, с использованием высокотехнологичного оборудования, технологий проточной цитометрии, внутриклеточной флюоресценции, что позволило достичь поставленной цели. В деле имеется отзыв *Хайдукова С.В.*, д.б.н., старшего научного сотрудника Отдела химической биологии гликанов и липидов ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН (г. Москва), считающего, что высокая степень достоверности полученных результатов исследования, обоснованность выводов и рекомендаций базируется на достаточном числе наблюдений, продуманном методическом и методологическом подходе.

Все ученые, давшие отзыв на автореферат, считают, что диссертация *Давыдовой Е.В.* по научной новизне, теоретической и практической значимости представляет собой законченную квалификационную научно-исследовательскую работу, содержащую решение конкретной научной проблемы – роли иммунных механизмов в патогенезе ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн и возможность коррекции нейроиммунных изменений у данной категории пациентов. Работа

по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с ред. от 02.08.2016 № 748), а автор исследования заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Председатель дис. совета, акад. РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А.

Так как полученные отзывы на автореферат не содержали замечаний и вопросов, переходим к выступлениям официальных оппонентов. Академик РАН, д.м.н., проф. Тотолян Арег Артемович.

Первый официальный оппонент, академик РАН, д.м.н., проф.

Тотолян А.А. Оглашает положительный отзыв (*прил.*).

Уважаемый председатель, уважаемые члены диссертационного совета, благодарю за возможность участвовать в работе совета в качестве оппонента. Мне приятно выступать оппонентом на такой хорошей работе, тем более, что с фрагментами работы мне приходилось знакомиться и раньше, в качестве рецензента тех статей, которые были направлены в редколлегию журнала «Медицинская иммунология», как минимум трех статей, которые вышли в 2014, 2015, 2017 годах, на протяжении нескольких лет, а вот целиком с работой ознакомился сейчас, работая в качестве оппонента. Актуальность темы, которая обсуждается, уже достаточно диссертабельна. Работа имеет большое медико-социальное значение, обусловленное ростом хронической цереброваскулярной патологии, занимающей лидирующие позиции в структуре смертности и инвалидизации трудоспособного населения. В целом, диссертационная работа идет в русле актуальных исследований в России, в частности, активно обсуждается роль хронического психоэмоционального боевого стресса в генезе ранних форм хронической ишемии мозга, и здесь хотелось бы сказать, что при знакомстве с диссертацией, если абстрагироваться, что работа выполнена на клиническом материале, а именно, обследовались ветераны афганской войны, она построена как

классическая фундаментальная работа экспериментального характера и те выводы и положения, которые защищает диссертант, так и сформулированы. Эта работа могла бы защищаться не только по иммунологии, но и по другим специальностям. Еще раз хочу сказать, что работа затрагивает и достаточно большое количество патофизиологических механизмов, и иммунологических механизмов, затрагивает интересы неврологов и при желании еще и фармакологов, т.е. как минимум четыре большие дисциплины. Заслуга Евгении Валерьевны, конечно, не без участия консультантов, в том, что, несмотря на такую многогранность работы, удалось сконцентрироваться на иммунологических проблемах, а не расплываться, т.к. всегда существует опасность, что берется немного из одной специальности, немного из другой, а дальше очень сложно привязаться к паспорту специальности, по которой защищается работа. В данном случае автор смогла этого избежать. И поэтому основная цель работы – установление роли иммунных механизмов в патогенезе ранних форм хронической ишемии мозга, она достаточно важна тем, что были изучены именно начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга, что происходит не только на фоне системной сосудистой патологии, но и под влиянием стрессиндуцированной нейроиммунной эфферентации с характерными изменениями в иммунном статусе. Здесь большинство иммунологических проявлений носит вторичный характер, но, несмотря на это, они играют очень важную роль.

Автореферат дает полное представление о работе, принципиальных замечаний не содержит. Несмотря, на четкость и логичность изложения, в чем заключается достоинство работы, у меня возникли некоторые вопросы, носящие в целом дискуссионный характер, но требующие разъяснения:

1 вопрос. Почему при определении количества циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов был использован устаревший морфологический метод, а не современный метод проточной цитометрии, хорошо зарекомендовавший себя для количественного анализа циркулирующих эндотелиальных клеток?

2 вопрос. Какова диагностическая информативность маркеров нейродегенерации, Т-регуляторных лимфоцитов и уровня специфических аутоантител (к NR2-субъединице NMDA рецептора к глутамату), которые автор рекомендует определять с целью мониторинга прогрессирования начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга у ветеранов современных войн?

3 вопрос. Каким образом автор предполагает практическую реализацию и внедрение первых двух практических рекомендаций?

В целом же, указанные замечания и вопросы не влияют на позитивную оценку диссертационной работы. Разрешите зачитать заключение.

Диссертационная работа Давыдовой Евгении Валерьевны «Иммунные механизмы патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, представляет собой законченную квалификационную научно-исследовательскую работу, содержащую решение конкретной научной проблемы – роль иммунных механизмов в патогенезе ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн и возможность коррекции нейроиммунных изменений у данной категории пациентов.

Работа по своей актуальности, научной новизне, научной и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям согласно раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335). автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Председатель дис. совета, акад. РАН. д.м.н., проф. Черешнев В.А.
Евгения Валерьевна, прошу Вас ответить на вопросы.

Давыдова Е.В. *Ответ на первый вопрос:* Уважаемый Арег Артемович, действительно, более современным и точным методом оценки уровня

циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов является метод проточной цитометрии с использованием моноклональных антител к CD146+. Нами был применен более рутинный, трудоемкий, но не потерявший своей актуальности при изучении эндотелиальной дисфункции метод изоляции клеток эндотелия с последующим их подсчетом под микроскопом. Вторая причина, по которой мы выбрали данный метод, заключалась в корректной и сопоставимой интерпретации наших данных при ранних формах ХИМ с результатами, отраженными в работах других исследователей, в частности, приведенных в диссертационном исследовании Нечунаевой Е.В. (2010).

Ответ на второй вопрос: Заключение о диагностической информативности того или иного метода исследования предполагает ответ, по крайней мере, на два вопроса: возможна ли с помощью анализируемого метода дифференциация различных нозологических форм заболевания и выявляются ли с его помощью патофизиологические особенности, существенно влияющие на течение заболевания? Наши результаты определения нейроспецифических белков, Т-регуляторных клеток и аутоантител позволяют ответить на оба этих вопроса, кроме того, мы провели дополнительно РОК–анализ с оценкой чувствительности и специфичности по указанным маркерам, который показал высокие значения этих параметров (от 85 до 98 %).

Ответ на третий вопрос: Уважаемый Арег Артемович, данные рекомендации реализованы на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь ветеранов войн», ведется регистр ветеранов современных войн с ранними формами хронической ишемии мозга, назначается превентивное лечение. Кроме того, изданы практические рекомендации по организации и оказанию лечебно-реабилитационной помощи ветерана современных боевых действий с ранними формами хронической ишемии мозга (Челябинск, 2012, 2017).

Председатель дис. совета, акад. РАН. д.м.н., проф. Черешнев В.А.

Переходим к выступлению второго официального оппонента, д.м.н., профессора Козлова Ивана Генриховича.

Второй официальный оппонент, д.м.н., проф. Козлов И.Г.

Уважаемый председатель, уважаемые члены ученого совета, спасибо за предложение выступить в качестве оппонента. Спасибо Арегу Артемовичу за подробный обзор диссертации, много формальностей закрыто таким образом, что позволяет мне рассуждать в более спокойном ключе.

Не всем известно, что существует блиц-оценка любой работы, прочитав ее название туда и обратно, методы исследования, дизайн и выводы. Просмотрев, таким образом, работу в первый раз, я подумал о необходимости включения еще одной контрольной группы здоровых гражданских лиц, но прочитав работу подробнее, пришел к выводу о том, что дополнительная группа совершенно не требуется потому, что механизмы развития и прогрессирования ранних форм хронической ишемии мозга универсальны и однотипны как у военного контингента, так и у гражданских лиц, за исключением триггерных моментов и возраста. В данной работе ветераны войны в Афганистане служат моделью для изучения данных механизмов.

На мой взгляд, работа красива и высокотехнологична с точки зрения ее изготовления. Исследование неврологического статуса включало клинический, неврологический осмотр, инструментальные методы, а далее, уже интереснее, изучалась молекулярная неврология, с определением нейроспецифических белков, маркеров деструкции гемато-энцефалического барьера с различными корреляциями. Далее изучали формирование эндотелиальной дисфункции с помощью различных методов, технологий, маркеров, т.к. в отличие от неврологических проявлений ее «на глаз» не определишь. А далее мы увидели всю мощь лабораторной иммунологической диагностики с применением суперсовременных методик с подробнейшей идентификацией популяций, субпопуляций и минорных

субпопуляций лимфоцитов. Я уже не буду задавать вопросы о цене данных исследований. Таким образом, мы получили огромный пласт материала, который надо было разложить. Резонно возник вопрос: а где функционал клеток? И далее последовал ответ в виде подробнейших функциональных тестов с определением пролиферации, апоптоза и т.д. Сюда также вошел очень модный, но нередко не доделанный другими исследователями раздел исследований – определение цитокинового спектра, т.е. образно говоря, на автора свалился огромный массив информации, которую автор, далее в работе с честью разложил «по полочкам». В работе есть также фундаментальное значение, заключающееся в анализе иммунных механизмов развития и прогрессирования ранних форм хронической ишемии мозга. В работе также присутствует некий эмоциональный посыл, не всегда объективизирующий полученные данные. Далее, надо отдать должное авторам, для коррекции выявленных нарушений, они использовали достаточно уникальный препарат, адамантилбромфениламин, обладающий сочетанными нейроиммунотропными свойствами. С точки зрения неврологии, препарат неплохой, работает как антиастеническое, антидепрессивное, противотревожное средство и может удовлетворять потребностям ветеранов, у которых подобные расстройства нередки. Не совсем понятно, есть ли у него точная молекулярная мишень в ЦНС. Цитата: «Один товарищ говорил, я долгое время пытался понять, как устроен мой мозг, однажды утром проснулся, посмотрел на себя в зеркало и рассмеялся – с помощью «чего» я хочу это понять?». В данной ситуации, применяя данный препарат, мы не можем точно сказать что вторично, или первично влияет на иммунные или неврологические изменения, однако, с позиций нейроиммунологии, выводы, представленные в работе, не противоречат данной концепции, поэтому все данные очень хорошо укладываются и правомочны. Завершая выступление, отмечу, что у меня нет принципиальных вопросов и замечаний. И на основании актуальности, новизны и практической значимости, считаю, что данная работа соответствует всем

требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335), а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 - клиническая иммунология, медицинские науки (*отзыв прил.*).

Давыдова Е.В. Благодарит за положительный отзыв.

Председатель дис. совета, акад. РАН. д.м.н., проф. Черешнев В.А.

Слово третьему официальному оппоненту, д.м.н., профессору Мякотных Виктору Степановичу.

Третий официальный оппонент, д.м.н., проф. Мякотных В.С.

Уважаемый председатель, уважаемые члены диссертационного совета, Евгения Валерьевна, прежде всего, хочу выразить огромную признательность за возможность выступить оппонентом в вашем Диссертационном совете. Я должен сказать, что третий оппонент бывает обычно достаточно краток, но мне хочется сказать подробно вот о чем. Я занимаюсь исследованиями в данной области много лет, и данную диссертацию я, прежде всего, рассматриваю с позиций клинициста и, на мой взгляд, она интересна не только с научной стороны, но и в практическом отношении. Сразу могу сказать, что у меня сложилось исключительно позитивное мнение об этой работе. Я знал, как она выполняется, прекрасно знаю научного консультанта по неврологии Давида Шуровича, его труды. В работе рассматривается сразу несколько научно-практических компонентов: во-первых, это хроническая недостаточность кровообращения, хроническая ишемия мозга или более мне импонирующий термин – дисциркуляторная энцефалопатия 1, 2, 3 стадии. Этими заболеваниями страдает практически каждый человек после 50 лет, просто у высокоинтеллектуальных лиц – это протекает совершенно незаметно, а замечают некоторые изменения они сами. Другая ситуация, отличная от этой – это участие в боевых действиях, которое на сегодняшний день нередко сопровождается получением боевого стресса,

самого тяжелого на сегодняшний день. И, как бы не говорили официальные оппоненты, что данная патология в мирное время встречается также, но несколько в более старшем возрасте, что с одной стороны действительно так, а с другой надо понимать, что ветераны боевых действий стареют на 16-22 года быстрее мирных граждан, это огромные цифры. Но и клинически они отличаются невероятно, они стареют по-другому соматически, неврологически, и поэтому хроническая ишемия мозга, рассматриваемая в работе, проявляется у них не только чаще, но и по-иному, поскольку есть еще и иммунологическая составляющая. В процесс вмешивается триггерный механизм, вовлекающий нейро-иммунно-эндокринно-сосудистый комплекс. Если рассматривать ситуацию с точки зрения клинициста – начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга довольно сложно диагностировать, используя ультразвук, КТ, МРТ, и рано появляющиеся сосудистые и дизиммунные расстройства. Таким образом, новизна исследования не вызывает сомнения, т.к. автором сформулировано, что формирование хронической ишемии мозга происходит не только на фоне системной сосудистой патологии но и под воздействием хронического психоэмоционального стресса. Артериальная гипертензия встречается у ветеранов до 95 %, атеросклеротические изменения сосудов в 40-45 % случаев, и в работе показано, что данный процесс сопровождается не только сосудистыми изменениями но и ранее неизвестными иммунными сдвигами. Для их детализации в работе предложен широчайший репертуар лабораторных методов исследования.

Затронуты также вопросы терапии нейроиммунных изменений производным адамантана – адамантилбромфениламин. В аннотации к препарату не сказано о его нейромодулирующем и иммуномодулирующем действии. Препарат отнесен к группе ноотропов, анксиолитиков, и автор впервые обнаружила его системные иммуностропные эффекты, с возможностью его использования в качестве иммуномодулятора.

Степень объективности выводов и положений не вызывает сомнения. Статистическая обработка проведена абсолютно адекватно. Научно-практическая значимость несомненна и заключается в рассмотрении представлений о роли иммунной системы в механизмах прогрессирования ранних форм хронической ишемии мозга, реализации аутоиммунного ответа против аутологичных мозговых антигенов, что сопровождается потерей известной иммунной обособленности головного мозга и развитием органических нейродегенеративных изменений на территории ЦНС уже на самой начальной, 1-й стадии дисциркуляторной энцефалопатии. Это очень важно.

Далее производится сопоставление функциональных показателей кровотока и иммунологических параметров, что ранее практически не проводилось. Поэтому исследование носит и практический, и теоретический характер. Еще одним важным аспектом работы, с точки зрения клинициста, является создание некоей модели – концепции патогенеза ранних проявлений хронической цереброваскулярной недостаточности, при этом было выявлено три важнейших группы факторов: первая – это воздействие хронического психоэмоционального стресса и развитие нейроиммунной дисрегуляции ЦНС; вторая – прогрессирование системной сосудистой патологии, приводящее к повышению проницаемости гемато-энцефалического барьера, что очень важно, и третья – увеличение степени иммунного присутствия иммунного присутствия на территории ЦНС утратой ее иммунной привилегии и формированием аутоиммунного профиля иммунного ответа.

А практически, ведь клиницисту важно не только проявить интерес к тому, что показано в той или иной фундаментальной работе, но и выяснить, а что же может быть полезно для ежедневной практической деятельности. Поэтому, на мой взгляд, в работе все сделано практически идеально. При всех очевидных достоинствах выполненной диссертации, она не лишена некоторых недочетов. В качестве замечаний хотелось бы отметить следующие:

Замечание первое: в диссертационной работе часто встречается термин «начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга» (НПНКМ), который противопоставляется дисциркуляторной энцефалопатии 1-й стадии. Подобного рода стадийность хронических расстройств мозгового кровообращения действительно имела место быть ранее и была инициирована в 70-х годах прошлого века в работах Е.В. Шмидта и Г.А. Максудова. Но в последние годы НПНКМ представляются в качестве составляющей дисциркуляторной энцефалопатии 1-й стадии, и автор должна была именно так и обозначить данную ситуацию.

Давыдова Е.В. Уважаемый Виктор Степанович, на наш взгляд, термин НПНКМ, введенный в клиническую классификацию нарушений мозгового кровообращения Е.В. Шмидтом в 1985 году и никем не отмененный до настоящего времени, не потерял своей актуальности на сегодняшний день, поскольку полностью отвечает клиническим запросам, позволяет дифференцировать функциональные дизрегуляторные изменения от органических и ранжировать доинсультные формы, перспективные в плане превентивной терапии. На протяжении последнего десятилетия были попытки рассматривать НПНКМ в рамках ранних проявлений дисциркуляторной энцефалопатии, в частности, в предложенной классификации Левина О.С. (2007).

Третий официальный оппонент, д.м.н., проф. Мякотных В.С.
Замечание второе: При представлении схемы механизма действия давно известного лекарственного препарата адамантилбромфениламина (ладастен, бромантан) следовало бы указать только те ранее неизвестные стороны его воздействия, которые определены в процессе авторского исследования, а не повторять всё то, что описано ранее. Это наглядно показало бы тот факт, что данные лекарственный препарат используется по новому направлению, что может быть отправным пунктом патентования, в том числе на международном уровне. К сожалению, в работе вообще не представлены

сведения о патентах, а именно их наличие документально подтверждает практическую и научную новизну проведенной работы.

Давыдова Е.В. Уважаемый Виктор Степанович, поскольку мы не нашли в литературных источниках данных о применении адамантилбромфениламина при лечении астенических проявлений у ветеранов современных войн, то сочли уместным привести в работе все, в том числе и нейротропные эффекты препарата с акцентом на иммуностропные. Считаем также, что практическую и научную новизну определяет не только наличие патентов, но и наличие публикаций в центральной печати, которых у нас достаточное количество.

Третий официальный оппонент, д.м.н., проф. Мякотных В.С. Высказанные замечания не умаляют достоинств диссертации, а только указывают некоторые позиции, которые могут быть предметом дискуссии.

При ознакомлении с содержанием диссертационной работы возникли некоторые вопросы, носящие, в целом, также дискуссионный характер, но требующие разъяснения.

Первый вопрос: В настоящее время согласно принятым стандартам, окончательный клинический диагноз сосудистой церебральной патологии головного мозга без результатов нейровизуализационного исследования представляется некорректным. Существует даже классификация дисциркуляторной энцефалопатии, основанная на полученных данных МРТ-исследования. Что Вы можете сказать по этому вопросу?

Давыдова Е.В. Уважаемый Виктор Степанович, диагноз НПНКМ выставляется на основании наличия системной сосудистой патологии гипертонического и/или атеросклеротического генеза, жалоб и клинических критериев с дополнительным инструментальным и лабораторным обследованием. При этом проведение КТ у таких пациентов не показывает никаких морфологических признаков органического поражения ЦНС. Для верификации диагноза ДЭП-1 в ряде случаев была проведена нейровизуализационные исследования (КТ, МРТ), но, поскольку для

установки диагноза НПКМ не требуется КТ, МРТ, данное исследование не представлено в работе.

Второй вопрос: Почему «Впервые установлена роль психоэмоционального военного стресса в качестве триггера клинической манифестации начальных проявлений нарушения кровоснабжения мозга» (цит. по тексту), тогда как этот факт известен очень давно, в том числе описан в работах Вашего научного консультанта, доктора медицинских наук Д.Ш. Альтмана?

Давыдова Е.В. Уважаемый Виктор Степанович, данная фраза в разделе научной новизны звучит несколько в ином контексте «Впервые установлена роль психоэмоционального военного стресса в качестве триггера клинической манифестации начальных проявлений нарушения кровоснабжения мозга с наличием полиморфных астеновегетативных, эмоциональных, когнитивных, болевых, диссомнических расстройств, связанных с психоэмоциональной перегрузкой лимбико-ретикулярного комплекса, системными сосудистыми и нейроиммунными изменениями» и вот именно в данном контексте и данной формулировке проблема звучит впервые. Хотя и имеются отдельные работы, посвященные данным аспектам.

Третий вопрос: В работе часто используется термин «хронический психоэмоциональный стресс», а вот известное посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) позиционировано как критерий исключения при наборе клинического материала. Что же всё-таки автор подразумевает под понятием хронического психоэмоционального стресса и почему ПТСР прозвучало как критерий исключения?

Давыдова Е.В. Уважаемый Виктор Степанович, под хроническим психоэмоциональным стрессом подразумевается длительное воздействие психотравмирующих факторов, в данном случае, это может быть случайная актуализация военного следа в виде тяжелых воспоминаний о военных событиях, встречи с сослуживцами, просмотр военных хроник, фотографий. Согласно данным некоторых авторов, например, Напреенко А.К.,

Логановского К.Н. (2000) отдельные симптомы ПТСР в первые 1-2 года обнаруживались практически у всех ветеранов, а спустя 10 и более лет были выявлены всего у 37 %. По данным Тарабриной Н.В. (2001) ПТСР развивается в 9-62 % случаев. Наш контингент воевал 15-18 лет назад, за это время острая форма ПТСР, если и была, сейчас нивелирована, стали преобладать явления соматизации психических расстройств. Кроме того, у наших пациентов отсутствовали в анамнезе черепно-мозговые травмы, плен, контузии, которые являются предрасполагающими к развитию ПТСР. Также по заключению психотерапевта Центра психосоматической реабилитации Госпиталя у ветеранов отмечались только явления социально-психологической дезадаптации.

Третий официальный оппонент, д.м.н., проф. Мякотных В.С. На все мои вопросы получены исчерпывающие ответы. В целом, указанные вопросы не влияют на позитивную оценку диссертационной работы. И в заключение хочу сказать, что диссертационная работа Давыдовой Евгении Валерьевны «Иммунные механизмы патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, представляет собой законченную квалификационную научно-исследовательскую работу, содержащую решение конкретной научной проблемы - роль иммунных механизмов в патогенезе ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн и возможность коррекции нейроиммунных изменений у данной категории пациентов.

Работа по своей актуальности, научной новизне, научной и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям согласно раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335), а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по

специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология (*отзыв прил.*).

Давыдова Е.В. Благодарит за положительный отзыв.

Председатель дис. совета, акад. РАН. д.м.н., проф. Черешнев В.А. Продолжаем нашу работу. Предлагаю перейти к дискуссии. Кто из членов совета хочет выступить с оценкой диссертационной работы неофициально? Пожалуйста, д.м.н., проф. Черешнева Маргарита Владимировна.

Д.м.н., проф., ЗДН РФ Черешнева М.В. Глубокоуважаемый председатель, уважаемые коллеги, мои замечания скорее будут адресованы не диссертанту, а секретарю Диссертационного совета. Дело в том, что список литературы оформлен не по годам, как было принято раньше, а по алфавиту. Ранее я по этому поводу письменно обратилась к Ирине Александровне, она ответила, что письменных документов нет, и список оформляется на усмотрение автора. Но, и в данном случае автор также должен придерживаться какой-то логики изложения. В работе список литературы представлен не по годам, а в алфавитном порядке, что затрудняет восприятие его последовательности, когда начали публиковать работы, с какого года. Поэтому, на мой взгляд, в нашем защитном Совете необходимо придерживаться единой логики построения. И еще: в диссертации указано наличие монографии и учебного пособия, хотелось бы знать насколько весомо это пособие, кем утверждено, имеет ли гриф? А вообще, я хочу сказать, что сегодняшняя защита имеет колоссальное значение и оказывает большое влияние на всех присутствующих. Сегодня мы все собрались с возбуждением и радостью, так как давно не было защит. Я знаю Евгению Валерьевну давно, когда она пришла после окончания интернатуры в наш институт в лабораторию нейроиммунологии, к профессору Тепловой С.Н., и мы все эти годы наблюдали за ее ростом и в итоге видим замечательную фундаментальную работу, отвечающую всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям. Поэтому я всецело поддерживаю эту работу. Было замечательное выступление, доклад был очень хорошо построен и

диссертант прекрасно держался, отлично выступал и отвечал на все вопросы, демонстрируя тем самым, что заслуживает степени доктора медицинских наук.

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкина И.А. Современные стандарты оформления списка опубликованных статей предусматривают их расположение в алфавитном порядке по первому автору. Это стандартная практика, так рекомендует ВАК – оформлять список литературы по действующему ГОСТу [ГОСТ Р 7.0.11-2011. *Диссертация и автореферат диссертации*. М.: Стандартинформ, 2012. С.4].

Председатель дис. совета, акад. РАН. д.м.н., проф. Черешнев В.А. Спасибо, кто еще желает выступить? Пожалуйста, Петр Алексеевич.

Д.м.н., профессор, ЗДН РФ Сарапульцев П.А. Глубокоуважаемый председатель, глубокоуважаемые члены диссертационного совета и уважаемая Евгения Валерьевна. Мне очень понравилась работа, потому что в 80-е годы я занимался практически теми же самыми проблемами, которые затрагиваете Вы в своей работе. Ветераны Афганистана попадали к нам с большим спектром постстрессовой патологии. Мы занимались похожими исследованиями, за исключением использования таких современных нейровизуализационных, иммунологических технологий, которыми владеете Вы. Принципиальным было то, что под воздействием стресса возникает спазм артерий микроциркуляторного русла в любом органе, ЦНС, сердце. А иммунологические проявления уже вторичны. Таким образом, патологический процесс начинается с микроциркуляторного русла любого органа, который и становится органом-мишенью. Это замечательно, что тема эта снова актуальна и так подробно на современном уровне исследуется. Поэтому, на мой взгляд, работа блестящая, достойно изложенная.

Председатель дис. совета, акад. РАН. д.м.н., проф. Черешнев В.А. Спасибо, Петр Алексеевич, кто-нибудь еще хочет выступить? Тогда предоставляем заключительное слово диссертанту. Пожалуйста, Евгения Валерьевна.

Давыдова Е.В. Выражает всем благодарность.

Председатель дис. совета, акад. РАН. д.м.н., проф. Черешнев В.А.

Уважаемые коллеги, предлагаю выбрать счетную комиссию? Предлагаю Забокрицкого Н.А., д.м.н., доцента; Гусева Е.Ю., д.м.н., проф.; Данилову И.А., д.б.н., доцента. Кто «за» эту комиссию, прошу голосовать. Кто «против», «воздержался»? Принято единогласно. Прошу не расходиться, как только они подсчитают – сделаем перерыв.

Голосование.

Председатель дис. совета, акад. РАН. д.м.н., проф. Черешнев В.А.

Пока идет подсчет голосов, предлагаю обсудить проект заключения диссертационного совета. Пожалуйста, у кого-то есть замечания или предложения? Прошу их высказать. Слово председателю счетной комиссии.

Председатель счетной комиссии, д.м.н., проф. Гусев Е.Ю.

Уважаемый председатель, уважаемые члены дис. совета (*зачитывает протокол № 1 счетной комиссии от 21.02.2018 г.*). Состав совета – 21 человек, присутствовало на заседании 16 членов совета (в том числе по профилю рассматриваемой диссертации – 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология – 9 человек). Роздано бюллетеней – 16. Осталось нерозданных бюллетеней – 5. Оказалось в урне бюллетеней – 16.

Результаты голосования по вопросу о присуждении ученой степени доктора медицинских наук Давыдовой Евгении Валерьевне:

за - 16, против – нет, недействительных бюллетеней - нет.

Открытым голосованием Протокол счетной комиссии утверждается единогласно.

Председатель дис. совета, акад. РАН. д.м.н., проф. Черешнев В.А.

Уважаемая Евгения Валерьевна, мы Вас поздравляем с успешной защитой диссертации. Александр Владимирович и Давид Шурович, поздравляем Вас тоже.

Уважаемые члены диссертационного совета, есть ли замечания по проекту заключения дис. совета?

Замечаний нет. Кто за то, чтобы принять Заключение дис. совета в целом, с учетом изложенных коррекций, прошу голосовать.

Открытым голосованием Заключение дис. совета утверждается единогласно.

Согласно п.32 «Положения о присуждении ученых степеней» принимается следующий текст **заключения диссертационного совета:**

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция, определяющая роль нейроиммунной дисрегуляции в развитии и прогрессировании ранних форм хронической ишемии мозга, на основе комплексной оценки иммунного статуса, психометрических, функциональных методов диагностики, биохимических исследований, оценки тромбогенного риска и состояния эндотелия.

предложена оригинальная научная гипотеза о формировании аутоиммунного профиля иммунной системы, являющегося ведущим звеном в прогрессировании ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн;

доказано наличие дизиммунных, метаболических, тромбогенных, сосудистых факторов способствующих прогрессии хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн;

введены новые принципы дифференцирования ранних форм хронической ишемии мозга, на основе определения биохимических маркеров нейродегенерации и определения уровня аутоиммунных нейроспецифических антител к NR2-субъединице NMDA рецептора к глутамату.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано положение о развитии органоспецифического аутоиммунного поражения центральной нервной системы с появлением очаговой неврологической симптоматики при дисциркуляторной энцефалопатии I стадии, как следствие повышения проницаемости гематоэнцефалического

барьера в условиях дисфункции эндотелия мультифакторного генеза и выхода нейроспецифических белков в системный кровоток;

применительно к проблематике диссертации эффективно использован комплекс современных методов исследования иммунной системы, мозгового кровотока, биоэлектрической активности мозга, оценки уровней нейроспецифических белков и маркеров нейродегенерации, эндотелиальной дисфункции как высокоспецифичных, так и интегральных, а также широкий спектр статистических методов, включая корреляционный, факторный и дисперсионный анализ;

изложены:

- факты, доказывающие триггерное значение психо-эмоционального стресса в развитии нейроиммунной дисрегуляции и клинической манифестации начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга, обусловленное психо-эмоциональной перегрузкой лимбико-ретикулярного комплекса и системными сосудистыми изменениями.

- аргументы, свидетельствующие о наличии стресс-индуцированной дисрегуляторной нейроиммунной эфферентации, сопровождающейся изменениями в иммунном статусе в виде перераспределительных изменений иммуноцитов, усиления апоптоза, экспрессии маркеров клеточного обновления в иммуноцитах;

- доказательства значимости аутоиммунной агрессии в отношении тканей ЦНС и состояния системной гемодинамики в механизмах прогрессирования ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн;

- доказательства зависимости изменений иммунного профиля от формирования аутоиммунизации и атерогенеза;

- условия, способствующие повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера и увеличению степени иммунного присутствия на территории ЦНС;

раскрыты существенные эффекты иммуотропного действия адамантилбромфениламина при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга у ветеранов современных войн, заключающиеся в восстановлении клеточного баланса иммуноцитов в крови, комитогенном, пролиферативном и антиапоптогенном действии на иммунные клетки;

изучены:

- связи между параметрами иммунной системы и показателями гемостаза, липидного профиля сыворотки крови, уровнями стрессовых гормонов, показателями гемодинамики мозга, маркерами нейродегенерации и показателями психометрии;

- динамика изменения клинических, нейропсихологических показателей после курсового применения адамантилбромфениламина в коррекции астенических проявлений у ветеранов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга;

- особенности иммуотропного действия адамантилбромфениламина на функциональную активность иммунных клеток, показатели нитроксидергической системы и системной гемодинамики;

проведена модернизация способа дифференциальной диагностики ранних форм хронической ишемии мозга на основе изучения уровней нейроспецифических белков и уровня аутоантител к компонентам рецепторного комплекса;

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что

разработан и внедрен в учебный процесс студентов медицинского профиля комплекс новых научных положений, касающихся механизмов участия иммунной системы в адаптивных постстрессовых реакциях организма, а также механизмов прогрессирования ранних форм хронической ишемии мозга;

определена перспектива использования полученных данных в процессах изучения адаптивных реакций организма на экстремальные

стрессорные воздействия, а также для изучения механизмов нейродегенерации при прогрессировании хронической цереброваскулярной недостаточности;

создана концепция, дающая теоретическую основу для ранней дифференциальной диагностики и превентивного лечения ранних форм хронической ишемии мозга;

представлена математическая модель распознавания образа пациента для объективизации диагностики ранних форм хронической ишемии мозга.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании, обоснованы калибровки, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях;

теория построена на анализе известных фактов постулирующих закономерности развития стресс-реакции, в ответ на многообразные ситуации, вызывающие тяжелый и длительный стресс и согласуется с опубликованными литературными данными по теме диссертации;

идея базируется на обобщении литературных данных о нарушении нейроиммунной эфферентации под воздействием на организм тяжелого психо-эмоционального стресса, имеющего значение в клинической манифестации ранних форм хронической ишемии мозга, механизмах дезадаптивных реакций и роли иммунной системы в развитии аутоиммунизации против мозговых антигенов при нарушении гематоэнцефалического барьера;

на необходимости учитывать показатели системной и внутримозговой гемодинамики, уровень эндотелиальной дисфункции, состояние гематоэнцефалического барьера, интенсивность процессов атерогенеза, уровни нейроспецифических белков и аутоантител к NR2- субъединице NMDA рецептора к глутамату при проведении дифференциальной диагностики ранних форм хронической ишемии мозга и назначении патогенетически обоснованной терапии;

использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по этой тематике;

установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора пациентов, включенных в исследование, и разбиения их на группы.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах процесса: непосредственном участии в получении исходных данных, обработке и интерпретации экспериментальных данных, личном участии в апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы, соответствие критерию внутреннего единства подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы. Соответствие критерию внутреннего единства подтверждается наличием последовательного плана исследования, основной идейной линии и взаимосвязанности выводов, методологической непротиворечивостью.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертация представляет собой самостоятельно выполненную научно-квалификационную работу, имеющую важное значение для специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, которую можно квалифицировать как решение научной проблемы - роли иммунных механизмов в патогенезе ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн и возможности коррекции нейроиммунных изменений у данной категории пациентов, что соответствует требованиям,

предъявляемым к докторским диссертациям согласно раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335) и принял решение присудить Давыдовой Е.В. ученую степень доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Председатель Совета Д 007.027.02
на базе ИИФ УрО РАН,
академик РАН, д.м.н., профессор



В.А. Черешнев

Ученый секретарь Совета Д 007.027.02
на базе ИИФ УрО РАН,
д.м.н., профессор, ЗДН РФ

A handwritten signature in blue ink, likely belonging to I.A. Tuzankina, is written in a cursive style.

И.А. Тузанкина

21 февраля 2018 года