

## ОТЗЫВ

официального оппонента, академика РАН, д.м.н., профессора Тотоляна А.А. на диссертационную работу Давыдовой Евгении Валерьевны на тему: «Иммунные механизмы патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

### **Актуальность избранной темы**

Медико-социальная значимость исследуемой в диссертационном исследовании проблемы чрезвычайно актуальна. Прежде всего, это обусловлено высокими темпами роста острой и хронической цереброваскулярной патологии в современном мире и, в частности, в России, лидирующими позициями в структуре смертности и инвалидизации трудоспособного населения страны. На сегодняшний день доминирование в современной неврологии доктрины о динамическом и потенциально обратимом стадийном характере изменений патофизиологического каскада при острой церебральной ишемии требует необходимости проведения неотложных реваскуляризирующих технологий, направленных на восстановление адекватной гемодинамики мозговой ткани. Тем не менее, необходимо понимать, что хроническая ишемия головного мозга нередко является тем фоном, на котором чаще всего развивается острая сосудистая патология. Тема представленной диссертации находится в русле приоритетных направлений науки в России. Затронута еще одна серьезнейшая проблема для современной России, это роль хронического, экстремального по силе психоэмоционального стресса войны в патогенезе хронической ишемии мозга. Наличие хронического психоэмоционального стресса у ветеранов-афганцев в данном случае носит пусковое, триггерное значение в развитии ряда дезадаптационных, в том числе дизиммунных расстройств у изучаемого контингента. Следуя представленной логике, методологической основой данной работы послужили фундаментальные

труды Ф.З. Меерсона, Г.Ф. Ланга, П.К. Анохина, постулирующие закономерности развития стресс-реакции, в ответ на многообразные ситуации, вызывающие тяжелый и длительный стресс. В настоящей работе прогрессирование ранних форм хронической ишемии мозга рассмотрено в контексте нейроиммунной дисрегуляции системной и церебральной гемодинамики с формированием на этом фоне эндотелиальной дисфункции, изменением проницаемости гематоэнцефалического барьера и аутоиммунизацией к собственным антигенам мозговой ткани. Обоснована роль иммунной системы в формировании и прогрессировании ранних форм хронической ишемии мозга в результате кооперативного нарушения функции нейро-эндокрино-иммунного комплекса.

Для понимания роли иммунных механизмов в патогенезе прогрессирования хронической ишемии мозга в работе предложен широкий репертуар используемых средств. Заявлена эксклюзивная медицинская технология, правильно выбрана научная платформа исследования. Перспективной стратегией коррекции ранних форм хронической ишемии мозга у комбатантов предложено использование производного адамантана, обладающего сочетанным нейро- и иммуностропным действием.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации определяется прежде всего теоретической базой, представленной трудами отечественных и зарубежных ученых, достоверностью собранного материала и адекватностью его статистического анализа. Достоверность результатов работы, правомочность основных положений и выводов основаны на достаточном числе наблюдений, полноте и широте литературного обзора, использовании современных методов статистической обработки материалов исследования с применением программ Statistica v. 8.0 for Windows и IBM SPSS Statistics 19, глубоким и аргументированным анализе полученных результатов.

Достоверность результатов подтверждена актом проверки первичной документации от 13.06.2017.

С учетом критериев включения и исключения обследовано 250 военнослужащих, в т.ч. 220 ветеранов – участников современных войн (ветераны боевых действий в Афганистане) и 30 здоровых военнослужащих, не участвовавших в военных действиях, без признаков ранних форм ХИМ. Получение биологического материала для исследования (клетки крови) произведено с учетом положений Хельсинской Декларации ВМА (2000) и протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1999). Организация исследования одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протоколы № 4 от 25.04. 2014 и № 5 от 26.05.2017).

### **Научная новизна**

Основная цель представленной работы показать, что формирование начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга происходит не только на фоне системной сосудистой патологии, но и под влиянием стресс-индуцированной дисрегуляторной нейро-иммунной эфферентации, сопровождаемой изменениями в иммунном статусе. В представленной работе Давыдовой Е.В. убедительно доказана роль хронического психоэмоционального стресса в качестве пускового момента клинического дебюта начальных проявлений нарушения кровоснабжения мозга с наличием астенических расстройств различного характера связанных с психоэмоциональной перегрузкой лимбико-ретикулярного комплекса, системными сосудистыми и нейроиммунными изменениями. Ценность исследования подтверждается использованием многомерных статистических методов, позволяющих определить вклад факторов иммунной системы, хронического психоэмоционального стресса в формирование нейроиммунных нарушений при ранних формах хронической ишемии мозга. Современные иммунологические технологии позволили доказать, что

формирование дисциркуляторной энцефалопатии сопровождалось перераспределительными и активационными изменениями иммунных клеток, формированием аутоиммунных механизмов, способствующих повреждению нейронов мозга с развитием органического поражения ЦНС. Наглядно продемонстрировано изменение цитокин- и нитроксидергических процессов регуляции гомеостаза отражающее повышение провоспалительного потенциала крови, снижение уровня нейропротекции, смещение баланса иммунного ответа в сторону Th1-клеток. Упомянутыми положениями новизна работы Е.В. Давыдовой не исчерпывается. Автором впервые доказано ключевое значение эндотелиальной дисфункции мультифакторного генеза и роль матриксной металлопротеиназы-9 в повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Новыми в представленной работе являются данные об установленных иммуотропных эффектах адамантилбромфениламина при лечении астенических проявлений при НПНКМ.

### **Научная и практическая значимость работы**

Полученные соискателем данные отражают наличие сложной последовательности событий, приводящих к формированию нового аутоиммунного профиля иммунной системы с включением ряда сигнальных и активационных механизмов, лежащих в основе прогрессирования ранних форм хронической ишемии мозга. Хроническая ишемия мозга всегда сопровождается гипоксическими изменениями нейронов, повышением внутриклеточной концентрации кальция и активацией процессов свободно-радикального окисления, что само по себе нарушает функционирование митохондрий нейронов. Автором использован широкий спектр определяемых цитокинов различной функциональной направленности действия. Повышение в крови уровня медиаторов воспалительного ответа указывает на развитие воспалительных изменений при прогрессировании ранних форм ХИМ. Известно, что не только иммунные клетки, но и

активированная микроглия выделяет про- и противовоспалительные цитокины и факторы роста, например TGF- $\beta$ , васкулоэндотелиальный фактор роста, концентрации которых имели разнонаправленный характер, при этом TGF- $\beta$ , как фактор нейропротекции и иммуносупрессии в отношении аутоиммунных клонов лимфоцитов оказался сниженным, что способствует потере контроля за агрессивными аутоиммунными клонами лимфоцитов. В работе широко представлены изменения иммунного статуса, отражающие как нарушение нейроиммунной регуляции, вызванные хроническим психоэмоциональным стрессом, так и отражающие нарушения системной гемодинамики, атерогенеза. Доказано, что ишемия мозга вызывает нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, повреждение его матрикса, сопровождаемое увеличением концентрации матриксной металлопротеиназы-9, которая наряду с катепсинами способствует его деструкции. Выход в системный кровоток нейроспецифических белков приводит к формированию аутоиммунного ответа против собственных антигенов мозга и прогрессированию цереброваскулярной патологии. Несомненно, данное исследование имеет как теоретическую, так и практическую значимость. Полученные автором данные о нейро- и иммуотропном действии адамантилбромфениламина, выраженные в редукции основной психопатологической и соматоневрологической симптоматики имеют большое практическое значение в непосредственной ежедневной работе неврологов.

Полученные автором результаты могут быть использованы в практической работе неврологов, врачей общей практики, клинических иммунологов, а также в преподавании соответствующих разделов на теоретических и клинических кафедрах медицинских вузов.

Результаты исследования нашли применение в клинической практике неврологического отделения ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», отделения неврологии ГБУЗ «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн». Теоретические

аспекты работы используются в учебном процессе кафедр патологической физиологии и нервных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Результаты научного исследования внедрены в научно-практическую деятельность лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН (г. Екатеринбург).

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенности**

Диссертация содержит подробный анализ литературных данных по исследуемой проблеме. Соискателем проанализировано 313 литературных источников, почти 60% из которых – зарубежные. Диссертация логично построена, ее структура и содержание соответствуют цели и задачам исследования.

Для решения поставленных задач соискателем использован обширный фактический материал, достаточный для обоснования сделанных в работе выводов и заключений. Подробно описаны исследованные группы, методы лабораторных исследований и статистического анализа данных.

Результаты собственных исследований изложены логично и последовательно, что облегчает восприятие материала и придает работе целостность и законченность. В целом диссертация Давыдовой Е.В. является самостоятельным и законченным научным исследованием.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 34 печатных работ в отечественных и зарубежных изданиях, включая 23 публикаций в изданиях рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Достаточное количество публикаций, изданных преимущественно в рецензируемых научных изданиях, подтверждают обоснованность основных выводов и положений, выносимых на защиту. Опубликованные работы, в совокупности с научными сообщениями на конференциях и симпозиумах различного уровня, дали возможность соискателю представить и обсудить основное содержание диссертационного исследования.

Автореферат диссертации дает полноценное представление о ее содержании, соответствует основным идеям диссертации и в достаточной мере обосновывает сделанные соискателем выводы.

Диссертация Давыдовой Е.В. соответствует паспорту специальности 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология.

Несомненным достоинством рассматриваемой диссертационной работы является четкое изложение представленного материала, однако в ходе изучения содержания диссертационной работы возникли некоторые вопросы, носящие в целом дискуссионный характер, но требующие разъяснения:

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

2. Какова диагностическая информативность маркеров нейродегенерации, Т-регуляторных лимфоцитов и уровня нейроспецифических антител (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. Каким образом автор предполагает практическую реализацию и внедрение первых двух практических рекомендаций?

В целом же, перечисленные вопросы не влияют на позитивную оценку диссертационной работы и не снижают общей ценности диссертационного исследования.

### **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 полностью 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, Давыдова Евгения Валерьевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент,  
Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,  
директор ФБУН НИИ эпидемиологии  
и микробиологии им. Пастера, заведующий  
лабораторией молекулярной иммунологии

А.А. Тотолян

Подпись д.м.н., проф., академика РАН Тотоляна А.А. заверяю  
Ученый секретарь ФБУН НИИ эпидемиологии  
и микробиологии им. Пастера, к.м.н.

Г.Ф. Трифонова

«19» января 2018 года



Тотолян Арег Артемович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии. Адрес: г. Санкт-Петербург, 197101, ул. Мира, д. 14. Телефоны: (812) 233-20-92, 233-08-56. E-mail: [pasteur@pasteurorg.ru](mailto:pasteur@pasteurorg.ru); [totolian@pasteurorg.ru](mailto:totolian@pasteurorg.ru)