

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Давыдовой Евгении Валерьевны на тему: «Иммунные механизмы патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Актуальность избранной темы. Череда современных военных конфликтов вносит новое понимание природы психосоматических расстройств у комбатантов, перенесших тяжелый психоэмоциональный стресс войны. Известно, что пролонгированное экстремальное по силе психоэмоциональное воздействие является одним из основных триггерных моментов в реализации дезадаптационных расстройств у участников современных войн при возвращении их к мирной жизни. Кроме того, актуальность данной работы определяется распространением острой и хронической цереброваскулярной патологии в Российской Федерации, увеличением числа инсультов среди лиц среднего и молодого возраста, высоким процентом смертности и инвалидизации. В то же время, хроническая ишемия мозга нередко является фоном, на котором развивается острая церебральная сосудистая патология, с другой стороны, прогрессирование хронической цереброваскулярной недостаточности может приводить к развитию сосудистой деменции. Примечательно, что в данной работе прогрессирование хронической ишемии мозга рассмотрено с позиций стрессиндуцированной нейро-иммунной дисрегуляции, приводящей с одной стороны к нарушению системной и церебральной гемодинамики, прогрессированию эндотелиальной дисфункции, повреждению гематоэнцефалического барьера, с другой к изменению иммунного профиля и функциональных свойств иммунных клеток, формированию аутоиммунной направленности иммунного ответа в связи с утратой иммунной привилегии мозга.

Важным прикладным разделом данного исследования явилось изучение иммуотропных свойств адамантилбромфениламина, производного

адамантиана. Известно, что эксайтотоксичность достаточно привлекательная модель для нейропротективных препаратов, поскольку вовлечена в патогенез многих нейродегенеративных процессов. Некоторые производные адамантиана, например, мемантин оказывают влияние на активность NMDA-рецепторов, блокируя возбуждающий постсинаптический поток при чрезмерно открытых ионных каналах, тем самым нормализуя синаптическую трансмиссию. Выявленные в настоящем исследовании иммунотропные свойства адамантилбромфениламина являются перспективным направлением терапии астеновегетативных расстройств, сопровождающихся формированием иммунной дисфункции.

Считаю, что научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в работе основаны на достаточном объеме исследований, актуальности, полноте литературного обзора, четкости аргументации и последовательности изложения материала собственных исследований. Для статистической обработки материала использованы современные статистические программы Statistica v. 8.0 for Windows и IBM SPSS Statistics 19. Достоверность результатов подтверждена актом проверки первичной документации от 13.06.2017. Организация исследования одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протоколы № 4 от 25.04. 2014 и № 5 от 26.05.2017). В диссертации использованы клинические, инструментальные и лабораторные данные 250 военнослужащих, из которых 220 человек - ветераны боевых действий в Афганистане и 30 здоровых военнослужащих, не участвовавших в военных действиях.

В исследовании были использованы современные методы клинического, инструментального и лабораторного исследования. Иммунологические исследования выполнялись на высокотехнологичном оборудовании (проточный цитометр Epics™ XL™ и CytomicxFC 500 фирмы Beckman Coulter (США), цитометр FACS Calibur (BD), флуориметр «VersaFluor», Bio-Rad).

Научная новизна исследования несомненна и заключается, прежде всего в том, что формирование начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга происходит с одной стороны на фоне системной сосудистой патологии, с другой под влиянием стресс-индуцированной дизрегуляторной нейроиммунной эфферентации, сопровождаемой изменениями в иммунном статусе, о чем свидетельствуют данные факторного анализа, которые позволили оценить вклад иммунных факторов и показателей, отражающих наличие у ветеранов признаков хронического психоэмоционального стресса в формирование нейроиммунных нарушений при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга. Автором также впервые показано, что прогрессирование хронической ишемии мозга сопровождалось изменением содержания в периферической крови основных популяций и субпопуляций иммунных клеток, повышением в крови лимфоцитов с маркерами ранней позитивной активации, В- и В2-лимфоцитов, минорной В1-субпопуляции. Формирование аутоиммунного профиля крови отражало наряду с ростом в кровотоке В1-субпопуляции лимфоцитов, уровня IL-17, параллельное снижение количества Т-регуляторных клеток и концентрации иммуносупрессора - TGF- β . Детально рассмотрена роль дисфункции эндотелия и матриксной металлопротеиназы-9 в изменении проницаемости гематоэнцефалического барьера. Показано, что повреждение ГЭБ сопровождается выходом в кровоток различных нейроспецифических пептидов: нейронспецифической енолазы, мозгового натрий-уретического пептида и астроглиального белка S100 β , компонентов межклеточного матрикса, рецепторных комплексов, компонентов глии, с последующим появлением в крови аутоантител к NR2-субъединице NMDA рецептора к глутамату. Значимым результатом работы явилось установление иммуотропных эффектов производного адамантана, который, действуя на системном уровне, участвует в нормализации баланса иммунных клеток, за счет ряда установленных эффектов комитогенного, пролиферативного, антиапоптогенного.

Теоретическая значимость данного исследования состоит в выявлении ряда ключевых факторов патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга, выяснении роли органоспецифической иммунной аутоагрессии в механизмах прогрессирования заболевания и перехода из области функциональных дизрегуляторных нарушений в плоскость органической патологии с набором неврологических симптомов, отражающих вовлеченность в патологический процесс различных областей головного мозга. Практическое значение работы состоит во всестороннем изучении эффектов производного адамантана, широко используемого в неврологической практике в лечении различных состояний, сопровождающихся астеническими проявлениями, неврастенией. Автором рекомендовано его использование для купирования симптомов астении при коррекции начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга, что закономерно привело к реализации психостимулирующего, анксиолитического, вегетотропного, антигипотимического, вазотропного, актопротекторного эффектов с редукцией основной психопатологической и соматоневрологической симптоматики. С учетом изученных иммунных механизмов, пускового воздействия психоэмоционального стресса данный препарат, обладающий сочетанным нейро-иммунотропным действием, может претендовать на роль препарата выбора для лечения данной категории пациентов. Считаю, что с позиций иммунофармакологии адамантилбромфениламин может использоваться как нейропротектор, с учетом его фармакологического воздействия, направленного на реализацию механизмов ишемической толерантности и ишемического перекондиционирования.

В целом результаты работы могут быть использованы в практической деятельности ряда врачебных специальностей: неврологов, терапевтов, клинических иммунологов. Теоретические положения могут с успехом применяться при рассмотрении теоретических основ развития острой и

хронической цереброваскулярной патологии на клинических кафедрах высших учебных заведений.

Автор исследования имеет достаточное количество научных работ, опубликованных по теме диссертации, основные положения диссертации были представлены на Российских и Международных конференциях, форумах, симпозиумах. Результаты работы внедрены в учебный процесс, научно-исследовательскую деятельность и практическое здравоохранение.

Диссертация имеет достаточный объем и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», главы собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы.

Введение состоит из обоснования выбора темы, постановки цели исследования, задач для ее реализации и положений, выносимых на защиту. В обзоре литературы подробно освещаются данные об эпидемиологии острых и хронических постстрессовых расстройств, этиологии, патогенезе, клинических проявлениях ранних форм хронической ишемии мозга, нейроиммунных механизмах патогенеза заболевания, роли нейроспецифических белков в развитии аутоиммунизации к антигенам мозговой ткани при повреждении ГЭБ, показаны механизмы формирования иммунной привилегии мозга, поддержания на его территории иммуносупрессивной среды. В главе о материалах и методах представлены современные методы клинического, нейропсихологического, инструментального, лабораторного обследования данного контингента. Представлен широкий спектр методов оценки популяционного и субпопуляционного спектра лимфоцитов, процессов активации, пролиферации, апоптоза, функциональной активности мононуклеаров крови. Для определения уровней цитокинов, нейроспецифических белков, антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов к глутамату в работе использованы иммуноферментные наборы отечественного и зарубежного производства. Широкий набор современных методов, обеспечивает надежность полученных результатов. Результаты исследований

адекватно обработаны математически с использованием современных статистических программ.

Результаты собственных исследований описаны в 3 главе. В подглаве 3.1 дана развернутая клинико-иммунологическая характеристика ветеранов современных войн с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга, в ней подробно изложена клиническая, инструментальная и функциональная оценка изучаемой патологии, определены уровни стрессовых гормонов, отражен патогенез иммунных изменений при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга, отражена сопряженность иммунных процессов и функционального состояния эндотелия. Подглава 3.2. демонстрирует клинико-иммунологическую характеристику ветеранов современных войн в контексте прогрессирования хронической ишемии мозга до стадии дисциркуляторной энцефалопатии 1. Детально описаны результаты неврологического осмотра, нейропсихологического тестирования, дана сравнительная характеристика инструментального и функционального исследования головного мозга. Подробно и глубоко рассмотрены изменения иммунного статуса, характеризующие функциональные и морфологические изменения иммунной системы при прогрессировании хронической ишемии мозга. Изучена роль иммунобиологических маркеров проницаемости и деструкции гематоэнцефалического барьера с оценкой нейроспецифической аутосенсбилизации в формировании аутоиммунного профиля иммунного ответа на стадии дисциркуляторной энцефалопатии 1. Подглава 3.3. включает в себе результаты многомерных исследующих методов, позволяющих определить ведущие факторы патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга и на основе дискриминантного анализа дать модельные характеристики данной патологии у ветеранов современных войн. В подглаве 3.4. отражены результаты собственных исследований иммунотропной активности фармакологического препарата, производного адамантана. Согласно отдельным литературным

данным, N-(2-адамантил)-N-(парабромфенил)-амин обладает сочетанным психостимулирующим, актопротекторным, анксиолитическим и иммуномодулирующим действием. Основным механизмом антиастенического психостимулирующего действия адамантилбромфениламина служит усиление биосинтеза и выброса дофамина из пресинаптических терминалей нейронов, блокадой его обратного захвата и влиянием на ГАМК-бензодиазепиновый-хлорионоформный рецепторный комплекс, устраняющий снижение бензодиазепиновой рецепции, развивающейся при стрессе. Анксиолитический эффект препарата реализуется преимущественно посредством восстановления функциональной способности ГАМК_A-бензодиазепинового рецепторного комплекса и ингибирования экспрессии GAT 1,3-мембраносвязанных белков-переносчиков ГАМК. Автор показывает, что в ряде экспериментальных исследований установлено иммуностропное и актопротекторное действие препарата. Также отмечена высокая эффективность и безопасность применения адамантилбромфениламина, отсутствие у него аддиктивных, миорелаксантных и гиперстимулирующих свойств при терапии астенических расстройств различного генеза. Изученные автором системные иммуностропные эффекты препарата позволяют его использовать как патогенетически обоснованный метод коррекции нейро-и иммуностропных нарушений при ранних формах хронической ишемии мозга.

Глава «Заключение» содержит обобщенные результаты исследований, заключенные в трех интегральных схемах. Восемь выводов диссертации четко сформулированы и непосредственно вытекают из собственных данных автора.

Автореферат диссертации полностью отражает материалы диссертационной работы.

Принципиальные замечания по работе отсутствуют.

Заключение. Диссертация Давыдовой Евгении Валерьевны «Иммунные механизмы патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга у

ветеранов современных войн» представляет собой законченную квалификационную научно-исследовательскую работу, содержащую решение актуальной для иммунологии научной проблемы, касающейся роли иммунных механизмов в патогенезе ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн и возможности 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 Давыдова Е.В. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Зав. лабораторией экспериментальной
и клинической фармакологии НМИЦ
Детской гематологии, онкологии и
иммунологии им. Д. Рогачева
Минздрава РФ, д.м.н., профессор

И.Г. Козлов

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России
ул. Саморы Машела, д. 1, г. Москва, ГСП-7, 117997
+7 495 287 65 88, info@fnkc.ru

Подпись д.м.н., профессора И.Г. Козлова заверяю:

Ученый секретарь НМИЦ
Детской гематологии, онкологии и
иммунологии им. Д. Рогачева
Минздрава РФ, д.м.н., профессор



Е.А. Спиридонова

Отзыв официального оппонента поступил «02» февраля 2018 г.
Ученый секретарь Совета Д 004.027.02

И.А. Тузанкина

С отзывом официального оппонента ознакомлена «02» февраля 2018 г.
Соискатель

Е.В. Давыдова