

О Т З Ы В

официального оппонента, д.м.н., профессора Мякотных Виктора Степановича 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 научного направления и темы диссертации. Проблема реадaptации военнослужащих к мирной жизни после возвращения из зоны боевых действий - одна из наиболее часто встречающихся среди ветеранов современных войн. В значительной степени она связана с получением военнослужащими боевой психической травмы, т.е. стрессового события, которое является отправной точкой для формирования и развития целого комплекса стресс-индуцированных патологических состояний. Боевой или же военный стресс является в высшей степени психотравмирующим событием, в результате которого нарушаются процессы интегративного контроля ряда образований головного мозга за согласованной деятельностью многих органов и систем, в частности нервной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата. Особенно актуальными при этом видятся вопросы формирования как острой цереброваскулярной патологии, так и хронической ишемии мозга. Последняя может быть не столь клинически заметной, как, например, острые нарушения мозгового кровообращения, инсульт, но в плане инвалидизации и летальности также занимает лидирующие позиции среди представителей как пожилого и старческого, так и трудоспособного возраста. Перенесенный в период ведения боевых действий стресс может иметь пусковое значение в клинической манифестации хронической цереброваскулярной патологии, клинически проявляясь различными нейросоматическими,

психосоматическими состояниями. В целом формирование ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных боевых действий является одним из многих клинических эквивалентов болезней адаптации, которые характеризуются образованием некоей патологической стресс-системы с центральным звеном в центральной нервной системе (ЦНС) и периферическим – в так называемых органах-мишенях. В подобного рода очень сложном и многозвенном процессе патогенеза стресс-индуцированных патологических процессов значительную роль играют дизрегуляторные механизмы нейро-иммуно-эндокринного комплекса, включающие, в том числе, и сосудистые расстройства. И роль иммунной системы представляет здесь ведущей. Рассматриваемая в оппонируемой диссертации проблема многогранна и мало изучена, имеющиеся результаты ранее проводимых научных исследований фрагментарны и требовали уточнения и обобщения. Казалось бы, применение современных нейровизуализационных технологий, методов исследования общего и мозгового кровотока позволяет четко идентифицировать вовлеченные в патологический процесс структуры головного мозга, достаточно адекватно оценить функциональные и органические нарушения уже на самых ранних стадиях цереброваскулярной недостаточности. В то же время, применение иммунобиохимических исследований, в частности, определение уровней нейроспецифических белков, аутоантител к компонентам мозговой ткани при разных стадиях хронической цереброваскулярной патологии позволяет уточнить механизмы её прогрессирования и на этой основе разработать меры профилактики. Это и послужило основой для выбора направления, цели и задач исследования, представленных в диссертации.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений и обусловлена установлением отчетливой роли боевого стресса как триггера клинической манифестации хронической недостаточности кровоснабжения мозга. Впервые показано, что формирование ранних форм хронической ишемии мозга происходит не только на фоне системной сосудистой патологии, о чем

на сегодняшний день много написано, но и непосредственно под влиянием стресс-индуцированной дизрегуляторной нейроиммунной эфферентации. Автором выявлено, что данный процесс сопровождается не только известными системными и локальными сосудистыми изменениями, но самое главное – ранее не известными изменениями в иммунном статусе. Впервые доказано ключевое значение эндотелиальной дисфункции мультифакторного генеза и ММР-9 крови в повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера, что сопровождается выходом в кровотоки нейроспецифических белков и появлением в крови аутоантител к NR2-субъединице NMDA-рецептора к глутамату. Для комплексной оценки состояния мозгового кровотока, изучения роли иммунной системы в патогенезе прогрессирования хронической ишемии мозга в работе предложен широкий набор современных методов исследования. Более того, затронуты актуальные вопросы терапии ранних клинических форм хронической ишемии мозга, с учетом выявленных нейроиммунных изменений. Предложено использование производного адамантана-адамантилбромфениламина в качестве препарата выбора для коррекции очень часто встречающихся астенических расстройств, сочетающихся с дизиммунными нарушениями при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга. Это представляет не только несомненную научную новизну, но и столь же несомненное **практическое значение** и является достаточно перспективным направлением терапии данной патологии у лиц, перенесших тяжелые стрессовые воздействия.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Все научные положения диссертационной работы обоснованы. Выводы, практические рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью соответствуют её содержанию, результатам проведенного научного анализа, определены достаточной теоретической базой, полнотой литературного обзора, представленного трудами отечественных и зарубежных ученых, достоверностью собранного материала и адекватностью его статистического

анализа. Достоверность результатов работы, правомочность основных положений и выводов основана на использовании современных методов исследования и статистической обработки результатов исследования с применением программ Statistica v. 8.0 for Windows и IBM SPSS Statistics 19, глубоком и аргументированном анализе данных результатов. Кроме того, достоверность результатов и их соответствия использованному материалу исследования 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 гг.).

Научная и практическая значимость представленной работы для современной науки несомненна. Она заключается в расширении представлений о роли иммунной системы в механизмах прогрессирования ранних форм хронической ишемии мозга, о 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. Автором детально рассмотрены функциональные характеристики мозгового кровотока с измерением индексов реактивности сосудистой стенки, применением нагрузочных проб, в целом отражающих динамику прогрессивного снижения церебральной перфузии при прогрессировании патологического процесса. Выявленное повышение в крови уровня атерогенных фракций липопротеидов, показателей тромбогенного риска, медиаторов воспалительного ответа указывает на развитие атеросклероза - как системного, так и на уровне сосудов, участвующих в кровоснабжении головного мозга. Показана отчетливая роль воспалительных и тромбогенных изменений сосудистой стенки при прогрессировании уже самых ранних форм хронической ишемии мозга. Доказано, что данная ишемия при участии иммунных механизмов способствует нарушению проницаемости

гематоэнцефалического барьера, повреждению его матрикса. А это, в свою очередь, сопровождается увеличением концентрации матриксной металлопротеиназы-9 - фактора деструкции базальной мембраны клеток гематоэнцефалического барьера.

Пожалуй, основным достижением автора диссертационной работы с точки зрения клинициста явилось создание некоей модели - концепции патогенеза ранних проявлений хронической цереброваскулярной недостаточности. При этом выявлены три последовательные совокупности патогенетических факторов: 1) воздействие факторов риска и последующая нейроиммунная дисрегуляция ЦНС; 2) формирование и развитие системной сосудистой патологии, приводящее к повышению проницаемости ГЭБ; 3) увеличению степени иммунного присутствия на территории ЦНС с формированием аутоиммунного профиля иммунного ответа.

Исследование имеет как **теоретическую, так и практическую значимость**. Полученные автором данные о нейро- и иммуотропном действии адамантилбромфениламина могут быть использованы в практической работе неврологов, терапевтов, клинических иммунологов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность. Диссертационная работа Е.В. Давыдовой написана по традиционной схеме, достаточно кратко и в то же время понятно, хорошим литературным языком, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, главы, освещающей материалы и результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы. Работа хорошо иллюстрирована, без излишеств.

Во введении традиционно определена актуальность рассматриваемой темы, кратко и четко сформулированы цель и задачи исследования, представлены общие данные о содержании диссертации, научной новизне, положениях, выносимых на защиту, апробациях и публикациях.

Представленный обзор литературы достаточно краток и содержит все необходимые аспекты для отчетливо аргументированного обоснования актуальности исследования в соответствии с представленными в литературном обзоре современными данными.

Глава, посвященная материалам и методам исследования, написана полно и очень грамотно. Налицо высокий методический уровень диссертационной работы. Представленные методы исследования современны и позволили получить объективные и достоверные данные о палитре как клинических проявлений цереброваскулярной патологии, так и о состоянии иммунного статуса.

В 3-й главе, подразделенной на несколько разделов, последовательно и вполне обоснованно рассматриваются особенности клинической и иммунологической составляющих изучаемого контингента пациентов. Представлены полная характеристика и сравнительный анализ всех аспектов исследования и вопросов, вынесенных на защиту. Впечатляет высокий уровень доказательности полученных результатов.

В «Заключении» проводится краткий анализ проделанной работы, сопоставление полученных автором результатов с известными данными литературы, что в очередной раз подчеркивает новизну полученных научных данных и их практическое значение.

Выводы диссертации достаточно кратки, отчетливы, логически вытекают из полученных результатов исследования и полностью соответствуют поставленным цели и задачам. Практические рекомендации конкретны, воспроизводимы и вполне могут служить основой для разработки целого ряда диагностических и лечебных стандартов.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати. Автором опубликовано достаточное количество публикаций по тематике работы, изданных преимущественно в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК Министерства

образования и науки Российской Федерации. Это также подтверждает обоснованность основных выводов и положений, выносимых на защиту.

Результаты научного исследования внедрены в клиническую практику ряда лечебно-профилактических учреждений, в том числе неврологического отделения ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», отделения неврологии ГБУЗ «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн», в научно-практическую деятельность лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН (г. Екатеринбург). Теоретические аспекты работы используются в учебном процессе кафедр патологической физиологии и нервных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Челябинск).

При всех очевидных достоинствах выполненной диссертации, она не лишена некоторых недочетов. В качестве замечаний хотелось бы отметить следующее.

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 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.

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.

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.

1. 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 можно сказать по этому вопросу?

2. 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 консультанта доктора медицинских наук Д.Ш. Альтмана?

3. 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?

В целом указанные вопросы не влияют на позитивную оценку диссертационной работы.

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 – определение роли иммунных механизмов в патогенезе ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн и возможности коррекции нейроиммунных изменений у данной категории пациентов.

С учетом актуальности, объема и значимости выполненных исследований, новизны и практической ценности полученных результатов диссертация Е.В. Давыдовой соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», пункт 9, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. с изменениями, внесенными Постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., а автор диссертации достойна присуждения ей ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, Тел.: +7 (343) 214-86-71,

веб-сайт: <http://www.usma.ru/>, E-mail: usma@usma.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России).

