



МИНЗДРАВ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)
Воровского ул., 64, Челябинск, Россия 454092
тел.: (351) 232-73-71, 232-73-69, Факс: (351) 232-74-82
www.chelsma.ru kanc@chelsma.ru
ОГРН 1027403890865 ИНН 7453042876 КПП 745301001



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной, инновационной
и международной работе

Л.Ф. Телешева

«11» сентября 2017 г.
М.П.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация Давыдовой Евгении Валерьевны «Иммунные механизмы патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн» выполнена на кафедре Патологической физиологии.

В 2000 г. Давыдова Е.В. окончила Челябинскую государственную медицинскую академию по специальности «педиатрия».

Давыдова Е.В. в 2013 году приказом ректора № 223-л/ст от 01.07.2013 года была объявлена соискателем ученой степени доктора медицинских наук на кафедре Патологической физиологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук защитила в совете Д 208.117.03, созданном при Челябинской государственной медицинской академии.

В период подготовки соискатель Давыдова Е.В. работала в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре Патологической физиологии в должности доцента.

Научные консультанты:

- Зурочка Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения РАН (г. Екатеринбург);
- Альтман Давид Шурович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры Нервных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

**Личное участие автора в получении результатов, изложенных
в диссертации**

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования.

Основная идея, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводились совместно с научными консультантами А.В. Зурочкой и Д.Ш. Альтманом. Цель и задачи сформулированы совместно с научными консультантами. Дизайн исследования разработан совместно с научными консультантами. Анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме проведен лично диссертантом. Получение и интерпретация клинико-anamnestических данных осуществлялись лично диссертантом.

Лабораторные и инструментальные исследования выполнены совместно с сотрудниками Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Челябинский клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн: зав. отделением функциональной диагностики к.м.н. Королевой В.В., врачом биохимической лаборатории к.б.н. Рахматулиной Э. Х., отбор пациентов для исследования проводился совместно с психотерапевтом Центра психосоматической реабилитации Карповой Е.А. Проточная цитометрия клеток крови осуществлялась в ООО «Академический инновационный научный центр» совместно с д.м.н. Зурочкой В.А. Статистическая обработка первичных данных, анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации, представление результатов работы в научных публикациях и в виде докладов на конференциях, осуществлялись соискателем как лично, так и в соавторстве.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты получены на сертифицированном оборудовании: аппарате «Smart-lite» фирмы «Rimed» (Израиль); компьютерном электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр-3» («Нейрософт», Россия); биохимическом анализаторе ФП-901М («Labsystems», Финляндия); планшетном спектрофотометре «Multiscan plus», гематологическом анализаторе Coulter LH 500 («Beckman Coulter», США); лазерном проточном цитометре Epics™ XL™ и Cytomicx FC 500 («Beckman Coulter», США); флуориметре VersaFluor (Bio-Rad). Теория построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными в литературе данными других исследователей (Девойно Л.В., Идова Г.В., Альперин Е.Л. , 2006; Марилон В.В., 2006; Аведисова А.С., 2009; Александровский Ю.А., 2007; Сукиасян С.Г., 2013; Chu Н.Х., 2014; McEwen В., Lupien S., 2002) Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике. В работе использованы

современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием пакета прикладных компьютерных программ «Statistica 8.0» (StatSoft Inc., США) и «IBM SPSS Statistics 19». Достаточный объем выборки, использование современных методов исследования на сертифицированном оборудовании и современных статистических программ подтверждают достоверность полученных результатов.

Новизна и практическая значимость

Впервые показано, что формирование начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга происходит под влиянием стресс-индуцированной дисрегуляторной нейроиммунной эфферентации, сопровождаемой изменениями в иммунном статусе в виде перераспределительных изменений иммуноцитов, активации процессов апоптоза, с параллельным усилением экспрессии маркеров клеточного обновления в иммуноцитах. Впервые установлена роль психо-эмоционального военного стресса в качестве триггера клинической манифестации начальных проявлений нарушения кровоснабжения мозга, связанного с перегрузкой лимбико-ретикулярного комплекса. Впервые установлено, что прогрессирование хронической ишемии мозга до стадии дисциркуляторной энцефалопатии-1, сопровождается формированием аутоиммунной направленности иммунного ответа в виде повышения в крови минорной субпопуляции V β 1-лимфоцитов, уровня IL-17, снижения T-регуляторных клеток и нейропротективного фактора TGF- β . Продемонстрировано изменение цитокин- и нитроксидергических процессов регуляции гомеостаза в виде повышения провоспалительного потенциала крови, уровня конечных дериватов оксида азота, нитротирозина, индукции IL-2 опосредованной активации пролиферативной активности T-лимфоцитов со смещением баланса иммунного ответа в сторону Th-1 клеток. Показана роль моноцитов в прогрессировании атерогенных изменений сосудов, связанная с увеличением их абсолютного количества, повышением

адгезивной, пролиферативной, тетразолий-редуцирующей активности. Впервые доказано ключевое значение эндотелиальной дисфункции мультифакторного генеза (иммунного, метаболического, сосудистого, тромбогенного) и матричной металлопротеиназы-9 в повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера. Показано, что повреждение гематоэнцефалического барьера сопровождается выходом в кровотоки 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. Впервые установлено системное иммуностропное действие производного адамантана при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга в виде снижения функциональной активности моноцитов, нормализации баланса Т- и В- лимфоцитов, повышения в крови Т-регуляторных клеток за счет реализации комитогенного, пролиферативного и антиапоптогенного эффектов препарата.

Перспективность использования полученных данных заключается в более глубоком понимании механизмов патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга и может быть использовано для проведения своевременных превентивных мероприятий по лечению и диагностике начальных форм хронической ишемии мозга. Установленное нейроиммуностропное действие производного адамантана, практически полное отсутствие побочных эффектов, высокая комплаентность к терапии позволяют рекомендовать его в виде моно - или комплексной терапии ранних форм хронической ишемии мозга.

Ценность научных работ соискателя

Ценность научных работ соискателя подтверждается разработкой и публикацией учебного пособия: «Методические рекомендации по

организации и оказанию лечебно-реабилитационной помощи ветеранам современных боевых действий с ранними формами хронической ишемии мозга», а также участием в научно-практических мероприятиях: 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).

Специальность, которой соответствует диссертация

Областью исследования представленной научной работы Давыдовой Е.В. является изучение патогенеза иммунозависимых заболеваний, разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики аллергических и иммунопатологических процессов.

Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Связь диссертационной работы с планами НИР, участием в грантах

Тема диссертации утверждена решением ученого Совета (протокол № 4 от 25.04.2014 г).

Изменение формулировки темы диссертации утверждено решением ученого совета, протокол № 5 от 26.05.2017 г.

Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР «Актуальные проблемы неврологии», № государственной регистрации 01201255850. Ее результаты вошли в отчеты по НИР федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Полнота изложения материалов диссертации в работах,
опубликованных соискателем**

Соискатель имеет 46 печатных работ, в том числе по теме диссертации – 34 научные работы, из них 23 статьи и 2 тезисов опубликованы в рецензируемых научных изданиях, кроме того, изданы 1 монография и 1 учебное пособие. Общий объем публикаций - 19,5 печатных листа, авторский вклад 87,69%.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Аларминовыи профиль крови при ранних формах хронических цереброваскулярных заболеваний / Д.Ш. Альтман, Е.В. Давыдова, В.А. Светлакова, Э.Х. Рахматулина // Вестник уральской медицинской академической науки. 2011. № 2/1 (35). С. 130-131.
2. Альтман, Д.Ш. Сосудистые когнитивные расстройства и биохимические маркеры повреждения нервной ткани при хронической ишемии головного мозга у ветеранов современных боевых конфликтов / Д.Ш. Альтман, Е.В. Давыдова, В.А. Светлакова // Вестник уральской медицинской академической науки. 2012. № 2 (39). С. 77-78.
3. Альтман, Д.Ш. Характеристика гомеостатических систем при хронической ишемии мозга у ветеранов Афганистана / Д.Ш. Альтман, Е.В. Давыдова // Российский иммунологический журнал. 2012. Т. 6 (14), № 3 (1). С. 44-46.

4. Альтман, Д.Ш. Роль стресс-лимитирующей нитроксидазной системы в патогенезе ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов Афганистана / Д.Ш. Альтман, Е.В. Давыдова, Н.Г. Кочеткова // Российский иммунологический журнал. 2012. Т. 6 (14), №3 (1). С. 46-49.

5. Темпы биологического старения и маркеры аллостаза у ветеранов афганского конфликта с ранними формами хронической ишемии мозга / Д.Ш. Альтман, Н.Г. Кочеткова, А.В. Зурочка, Е.В. Давыдова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного Центра СО РАМН. 2012. №3 (85), Ч. 2. С. 15-18.

6. Липидный профиль сыворотки крови, показатели перекисного окисления липидов и состояние нитроксидазной системы ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга / Д.Ш. Альтман, Е.В. Давыдова, Н.Г. Кочеткова, В.А. Светлакова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного Центра СО РАМН. 2012. №3 (85), ч.2. С.19-22.

7. Церебральные микроциркуляторные расстройства и показатели гемостаза у ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга / Л.В. Кривохижина, Д.Ш. Альтман, А.В. Зурочка, Е.В. Давыдова, Е.Н. Ермолаева // Омский научный вестник. 2013. № 1 (118). С. 65-67. (Серия «Ресурсы Земли. Человек»)

8. Зурочка, А.В. Функциональная характеристика моноцитов в условиях дислипидемии у пациентов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга / А.В. Зурочка, Д.Ш. Альтман, Е.В. Давыдова // Вестник уральской медицинской академической науки. 2013. № 2(44). С.43-46.

9. Зурочка, А.В. Цитокиновый контроль регуляции гематоэнцефалического барьера и уровни нейронспецифических маркеров повреждения нервной ткани у пациентов с ранними формами хронической ишемии мозга / А.В. Зурочка, Д.Ш. Альтман, Е.В. Давыдова // Российский иммунологический журнал. - 2013. Т. 7 (16), № 4. С. 451-455.

10. Альтман, Д.Ш. К вопросу о роли аутоиммунных механизмов в прогрессии ранних форм хронической ишемии мозга / Д.Ш. Альтман,

Е.В. Давыдова // Российский иммунологический журнал. 2013. Т. 7 (16), № 2-3 (1). С. 18-20.

11. Альтман, Д.Ш. Иммуотропное действие Ладастена в коррекции астенических расстройств у ветеранов Афганистана с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга / Д.Ш. Альтман, Е.В. Давыдова // Российский иммунологический журнал. 2013. Т. 7 (16), № 2-3 (1). С. 21-23.

12. Зурочка, А.В. Интенсивность процессов апоптоза и пролиферации лимфоцитов в условиях дислипидемии при ранних формах хронической ишемии мозга / А.В. Зурочка, Д.Ш. Альтман, Е.В. Давыдова // Медицинская иммунология. 2014. Т.16, № 1. С. 27-34.

13. Альтман, Д.Ш. Влияние антиастенического препарата Ладастен на функциональное состояние фагоцитов у ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга / Д.Ш. Альтман, Е.В. Давыдова // Российский иммунологический журнал. 2014. Т. 8 (17), № 2 (1). С. 39-42.

14. Альтман, Д.Ш. Роль оксидативного стресса в патогенезе ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов Афганистана / Д.Ш. Альтман, Е.В. Давыдова // Российский иммунологический журнал. 2014. Т. 8 (17), № 2 (1). С. 43-46.

15. Зурочка, А.В. Цитометрический анализ субпопуляционного спектра Т-лимфоцитов при ранних формах хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн / А.В. Зурочка, Е.В. Давыдова // Медицинская иммунология. 2015. Т.17, № 1. С. 33-38.

16. Давыдова, Е.В. Показатели функциональной активности моноцитов при ранних формах хронической ишемии мозга в условиях гиперлипидемии // Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9 (18), №2 (1). С. 226-228.

17. Строева, В.С. Иммунный статус при артериальной гипертонии ассоциированной с ранними формами хронической ишемии мозга /

В.С. Строева, Е.В. Давыдова, Т.М. Василенко // Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9 (18), №3 (1). С. 220-222.

18. Давыдова, Е.В. Роль оксида азота в формировании ранних форм хронической ишемии мозга ассоциированных с артериальной гипертензией // Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9 (18), №2 (2). С. 14-16.

19. Давыдова, Е.В. Влияние Ладастена на состояние эндотелия и центральной гемодинамики при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга у ветеранов современных войн // Омский научный вестник. 2015. № 2 (114). С. 39-43.

20. Василенко, Т.М. Изменения мозгового кровотока и психометрических показателей у ветеранов с ранними формами хронической ишемии мозга / Т.М. Василенко, Е.В. Давыдова // Саратовский научно-медицинский журнал. 2015. Т.11, № 3. С. 293-296.

21. Давыдова, Е.В. Функциональная характеристика эндотелия при ранних формах хронической ишемии мозга у ветеранов Афганистана // Российский иммунологический журнал. 2016. Т. 10 (19), № 3. С. 237-240.

22. Давыдова, Е.В. Определение аутоантител к субъединице NR2 глутаматного рецептора NMDA у ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга // Российский иммунологический журнал. 2016. Т. 10 (19), № 3. С. 241-243.

23. Давыдова, Е.В. Клинико-иммунологическая эффективность производного адамантана в терапии астенических расстройств при ранних формах хронической ишемии мозга / Е.В. Давыдова, А.В. Зурочка // Медицинская иммунология. 2017. Т.19, № 4. С.441-452.

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

Заключение принято на совместном заседании проблемной комиссии № 2 и кафедры Патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовал на заседании 21 чел. Результаты голосования: «за» - 21 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол № 20 от «04» июля 2017 г.

Председатель заседания:

доктор медицинских наук, профессор
кафедры Анатомии и оперативной хирургии
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

О. Н. Злакоманова

