



ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»
(ФГБНУ «ИЭМ»)

ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, 197376
телефон: +7 (812) 234-6868, факс: +7 (812) 234-9489, e-mail: iem@iemrams.ru

«05» 12 2017

№ 557-уч/ч08



Утверждаю
ВРИО директора ФГБНУ «Институт
экспериментальной медицины»
д.м.н., профессор

Е.В. Шайдаков

«05» 12 2017 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации 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 проблемы. Проблема острой и хронической цереброваскулярной патологии в Российской Федерации имеет большую медицинскую и социально-экономическую значимость, в связи с ее широким убиквитарным распространением, поражением лиц трудоспособного возраста, большим процентом инвалидизации и смертности. Сосудистые заболевания мозга занимают лидирующие позиции в структуре общей смертности населения от болезней кровообращения и имеют стойкую тенденцию к увеличению числа острых цереброваскулярных эпизодов среди лиц среднего и молодого возраста. Ежегодная смертность от инсульта в России остается одной из наиболее высоких в мире, в Уральском регионе уровень инвалидизации при инсультах превышает 60%. Хроническая ишемия мозга, с одной стороны, может являться

самостоятельным заболеванием, имеющим определенную стадийность и не благоприятный исход в виде развития сосудистой деменции, с другой стороны, может являться фоном, на котором чаще развивается острая церебральная сосудистая патология.

Согласно современным представлениям, одним из ведущих механизмов прогрессирования хронической ишемии мозга является нейроиммунная дисрегуляция, имеющая ключевое значение в изменении церебральной и системной гемодинамики, прогрессировании атеросклероза, формировании эндотелиальной дисфункции, и как следствие, изменении проницаемости гематоэнцефалического барьера с последующей утратой иммунной привилегии и развитием органоспецифического повреждения тканей мозга, составляющего морфологическую основу прогрессирования хронической церебральной патологии. 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. Известно, что хронический психоэмоциональный стресс обуславливает соматизацию психовегетативных расстройств в виде различных клинических эквивалентов соматической патологии любого генеза. Ряд исследований доказывает, что переход функциональных изменений в органические осуществляется при включении ряда нейрофизиологических механизмов, участвующих в процессах психонейроиммуномодуляции. 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.

Немаловажным аспектом проблемы является возможность применения превентивной терапии ранних форм хронической ишемии мозга с целью предупреждения прогрессирования данной патологии в более тяжелые органические формы поражения мозга. Наиболее перспективными являются

фармакологические препараты, обладающие сочетанным нейроиммунотропным действием, позволяющим корректировать ведущие звенья патогенеза заболевания.

Все вышеизложенное, несомненно, подтверждает актуальность темы диссертационного исследования Е.В. Давыдовой.

Связь с планом научных работ. 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 (ФГБОУ ВО ЮУГМ).

Научная новизна исследования. 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. Установлена роль психо-эмоционального военного стресса в качестве триггера клинической манифестации начальных проявлений нарушения кровоснабжения мозга, связанного с хронической перегрузкой лимбико-ретикулярного комплекса. Впервые показано, что прогрессирование хронической ишемии мозга до стадии дисциркуляторной энцефалопатии-1, сопровождается формированием аутоиммунного профиля иммунного ответа. Продемонстрировано изменение цитокин- и нитроксидазических процессов регуляции гомеостаза в виде повышения провоспалительного цитокинового потенциала крови, уровня конечных дериватов оксида азота, нитротирозина, индукции IL-2 опосредованной активации пролиферативной активности Т-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, метаболической

активности. Впервые доказано ключевое значение эндотелиальной дисфункции мультифакторного генеза (иммунного, метаболического, сосудистого, тромбогенного) и роль матриксной 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 выявлены системные иммуотропные эффекты адамантилбромфениламина при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга, отражающие нормализацию баланса Т- и В- лимфоцитов, Т-регуляторных клеток за счет реализации комитогенного, пролиферативного и антиапоптогенного эффектов препарата.

Исходя из цели и задач диссертационной работы, на основе современных методов исследования, широкого спектра полученных объективных результатов, четко сформулированы и обоснованы выводы и практические рекомендации.

Значимость для науки и практики. Значимость работы для науки заключается в том, что полученные данные углубляют, детализируют представления об иммунных механизмах патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга, проанализированные на модели ветеранов современных боевых действий, и могут быть использованы для разработки современных превентивных и реабилитационных мероприятий по диагностике и лечению начальных форм хронической ишемии мозга. Выявленные нейро-иммуотропные эффекты 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.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Диссертация Давыдовой Е.В. имеет практическую направленность, выполнена на достаточном клиническом материале. Полученные данные убедительны, выводы

вытекают из полученных результатов и являются важными для клинической медицины.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику неврологического отделения ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», практику отделения неврологии ГБУЗ «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн», в учебный процесс кафедр патологической физиологии и нервных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, научно-практическую деятельность лаборатории иммунологии воспаления Федерального государственного бюджетного учреждения Институт иммунологии и физиологии УрО РАН (ИИФ УрО РАН) (г. Екатеринбург).

На основе полученных данных целесообразно создание базы данных ветеранов современных войн с ранними формами хронической ишемии мозга в учреждениях, оказывающих медицинскую помощь военнослужащим и лицам, пострадавшим от военных действий, госпиталях для ветеранов войн Минобороны России для проведения ежегодной диспансеризации и комплекса превентивных мероприятий по предупреждению прогрессии заболевания в более тяжелые клинические формы. С целью мониторинга прогрессирования начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга у ветеранов современных войн необходимо проводить ежегодное определение маркеров нейродегенерации, Т-регуляторных лимфоцитов и уровня нейроспецифических антител (к NR2-субъединице NMDA рецептора к глутамату). Выявленные нейроиммунотропные эффекты адамантилбромфениламина, высокая комплаентность к терапии, практически полное отсутствие побочных эффектов позволяют рекомендовать его в терапии ранних форм хронической ишемии мозга.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Планирование научной работы, постановка цели и задач проводились совместно с научными консультантами – Александром Владимировичем Зурочкой, д.м.н., профессором, и Давидом Шуровичем Альтманом, д.м.н., доцентом, заслуженным врачом РФ. Часть исследований выполнена совместно с сотрудниками отделения функциональной диагностики, Центра психосоматической реабилитации, биохимической лаборатории ГБУЗ «Челябинский клинический терапевтический госпиталь для

ветеранов войн». Проточная цитометрия клеток крови осуществлялась совместно с сотрудниками лаборатории иммунологии воспаления ИИФ УрО РАН. Выбор методов исследования, научно-информационный поиск, анализ и обобщение данных отечественной и зарубежной научной литературы, анализ и интерпретация полученных данных, статистическая обработка, подготовка научных публикаций, написание и оформление рукописи, внедрение результатов диссертационной работы в клиническую практику учреждений здравоохранения выполнены лично автором.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. 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). Критериями отбора группы контроля, помимо указанных, являлись: отсутствие хронических, аутоиммунных, аллергических и иммунодефицитных заболеваний, приема гормональных, иммуностропных и анаболических препаратов, наличие информированного согласия на использование биологического материала в научных целях. Организация исследования одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протоколы № 4 от 25.04. 2014 и № 5 от 26.05.2017).

Для достижения цели и решения поставленных задач использованы клинико-anamnestические, нейропсихологические, современные инструментальные, биохимические, иммунологические и статистические методы исследования.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 346 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», главы собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы, включающего 313 источников, из них 132 отечественных и 181 зарубежный источник. Работа иллюстрирована 18 рисунками, 102 таблицами. В обзоре литературы, материалах и методах, главах собственных исследований дана объективная оценка состояния проблемы на сегодняшний день, обоснована на достаточном объеме исследований научная и практическая новизна диссертации. Работа иллюстрирована табличным материалом и рисунками, полностью подтверждающими объективность исследования. Диссертация обладает внутренним единством, предложенные автором решения аргументированы и оценены по сравнению с другими известными решениями.

Публикации. Соискателем опубликовано по теме диссертации 34 научные работы, из них 23 статьи и 2 тезисов в рецензируемых научных изданиях, кроме того, изданы 1 монография и 1 учебное пособие. Общий объем публикаций – 19,5 печатных листа, авторский вклад 87,69 %.

Заключение. 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 Е.В. Давыдовой «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 «Институт экспериментальной медицины» (протокол № 184 от «04» декабря 2017 года).

Главный научный сотрудник Отдела иммунологии
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор

И.С. Фрейдлин

Заведующий лабораторией биохимической
генетики Отдела молекулярной генетики
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
доктор биологических наук

А.В. Соколов

Подписи чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. И.С.Фрейдлин
и д.б.н. А.В. Соколова

заверяю Ученый секретарь ФГБНУ «Институт
экспериментальной медицины» д.б.н. О.Г.Р.Н.
e-mail: science@iems.spb.ru

Н.Н. Пшенкина

04 декабря 2017

М.п.



Отзыв ведущей организации поступил 13.12.2017 года
Ученый секретарь Совета Д 004.027.02

И.А. Тузанкина

С отзывом ведущей организации ознакомлен(а) 13.12.2017 года
Соискатель

Е.В. Давыдова