

**Министерство здравоохранения Российской Федерации**  
**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение**  
**высшего образования**  
**Первый Московский государственный медицинский университет**  
**имени И. М. Сеченова**

**«УТВЕРЖДАЮ»**

проректор по научной работе и  
профессиональному образованию  
ФГБОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России,

Д.М.Н.  Шевченко  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 2017 г.

**ОТЗЫВ**

ведущей организации **Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова** Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Ивановой Марии Васильевны «Роль липидов миелина в иммунопатогенезе рассеянного склероза», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

**14.01.11 – «нервные болезни»**

**Актуальность темы исследования**

Рассеянный склероз - одна из распространенных причин инвалидизации и нетрудоспособности лиц молодого возраста (20-40 лет). Несмотря на достижения в терапии данной группы нозологий, важной проблемой остается выявление активности заболевания, прогнозирование его течения, поскольку при различных вариантах течения

рассеянного склероза подходы к терапии могут принципиально различаться. Наибольшие затруднения возникают на ранних этапах развития заболевания, в то же время правильный подбор терапии и ее своевременное начало являются основой обеспечения наиболее благоприятного прогноза заболевания.

Липиды миелина, в отличие от белков, мало изучены при рассеянном склерозе. При этом они играют важную роль не только в поддержании структуры и биофизических свойств миелина, но и активно участвуют в развитии иммунопатологических реакций при рассеянном склерозе, определяя характер течения заболевания. Однако в настоящее время механизмы взаимодействия липидов миелина с различными компонентами иммунной системы и их роль в развитии патологического процесса изучены недостаточно. Характеристика различных липидов миелина по способности вызывать и модулировать иммунные реакции, может иметь большое значение для понимания механизмов развития заболевания, определения перспективных мишеней для терапевтического воздействия и персонализации подходов к лечению.

Таким образом, изучение взаимосвязи клинических проявлений рассеянного склероза и иммунных реакций, направленных на липиды миелина является значимой проблемой, а актуальность работы М.В. Ивановой не вызывает сомнений.

#### **Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства, НИР**

Диссертация Ивановой М.В. выполнена в соответствии с планом научных исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии». Решение поставленных в диссертационной работе вопросов позволяет повысить качество диагностики и прогнозирования течения рассеянного склероза, выявленные маркеры имеют значение для определения дальнейшей тактики лечения.

#### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Впервые изучен механизм активации клеток врожденной системы иммунитета липидами миелина. Проанализирован эффект различных классов липидов миелина на

активность основных воспалительных транскрипционных факторов (NF- $\kappa$ B, NFAT, AP-1), выявлены рецепторы врожденной иммунной системы, взаимодействующие с липидами миелина (Clec6 и Mincle) и проведена их характеристика по способности взаимодействовать с различными классами липидов миелина, изучен профиль цитокинов, секретирующихся в ответ на это взаимодействие. Различные классы липидов различались по способности воздействовать на рецепторы врожденного иммунитета. Как было определено, наиболее выраженное воздействие оказывали ганглиозиды.

Впервые показано развитие толерантности клеток врожденного иммунитета у пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза с высокой активностью заболевания и пациентов с быстрыми темпами нарастания инвалидности, которая выражалась в подавлении секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-17A, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ ) при стимуляции периферических мононуклеарных клеток этих пациентов ганглиозидами (в первую очередь, GM4). Напротив, у пациентов с доброкачественным течением заболевания подавления секреции провоспалительных факторов при инкубации с липидами не происходило. Таким образом, сделан вывод о том, что клинические особенности течения рассеянного склероза формируются в тесной взаимосвязи с реакциями врожденного иммунитета с участием липидов миелина.

Впервые проведен анализ спектров антител к гликолипидам миелина в российской группе пациентов с рассеянным склерозом и определены взаимосвязи выявления антител с клиническими особенностями заболевания. Показано, что вторично-прогредиентное течение рассеянного склероза характеризуется более частым выявлением в сыворотке крови антител к ганглиозиду GM1, чем ремиттирующее течение.

### **Значимость полученных результатов исследования для науки и практики**

На основании результатов выполненной диссертационной работы М.В. Ивановой получены убедительные данные о значимости определения антител к ганглиозиду GM1 в сыворотке крови и определения интерферон-гамма-индуцируемого белка-10 в цереброспинальной жидкости у пациентов. Полученные данные могут быть использованы для определения воспалительной активности заболевания при рассеянном склерозе и маркеров прогрессирующего течения заболевания, что является

определяющим для тактики дальнейшего ведения данных пациентов с целью профилактики дальнейших обострений и уменьшения степени инвалидизации.

Результаты данной работы служат основанием для продолжения исследования изучения секреции цитокинов, хемокинов и факторов роста под воздействием липидов миелина периферическими мононуклеарными клетками у пациентов с рассеянным склерозом в зависимости от варианта течения заболевания (течение с быстрыми темпами нарастания инвалидности, высокой активностью, доброкачественное течение). В перспективе полученные данные могут стать основой для прогнозирования течения заболевания и персонализированного подбора терапии.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов**

Обоснованность научных положений, выводов и заключений диссертационной работы не вызывает сомнений. Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным объемом клинического материала, применением современных высокотехнологичных диагностических и исследовательских методик. Исследование смоделировано и выполнено по модели одномоментного исследования нескольких групп. При статистической обработке данных применены современные методы, адекватные поставленной цели и задачам, удовлетворяющие требованиям доказательной медицины.

### **Личный вклад автора**

Автор лично участвовала в проведении клинического обследования пациентов, выполнила определение антител к липидам миелина в биологических жидкостях пациентов с рассеянным склерозом, цитокинового профиля в цереброспинальной жидкости и культуральной среде, полученной после инкубации периферических мононуклеарных клеток испытуемых с липидами миелина, провела эксперименты по изучению влияния липидов миелина на активацию провоспалительных транскрипционных факторов и экспрессию цитокинов, хемокинов и факторов роста в клеточных линиях, проанализировала литературу по теме диссертационной работы, выполнила статистическую и аналитическую обработку и обобщение полученных результатов, сформулировала выводы и практические рекомендации, подготовила публикации и доклады на конференциях.

## **Рекомендации по дальнейшему использованию полученных в работе результатов и выводов**

Результаты и выводы диссертационной работы могут использоваться в работе амбулаторной и стационарной неврологической службы для определения активности воспалительного процесса, тактики ведения пациентов с рассеянным склерозом, прогнозирования течения заболевания, при выборе тактики терапии. Целесообразно исследование интерферон-гамма-индуцируемого белка-10 в цереброспинальной жидкости пациентов с рассеянным склерозом для определения воспалительной активности заболевания, а также антител к ганглиозиду GM1 в сыворотке крови как маркера прогрессирующего течения заболевания.

Материалы диссертации могут быть включены в курс лекционных и практических занятий кафедр нервных болезней для преподавания ординаторам, аспирантам и врачам, проходящим курсы повышения квалификации и сертификационные циклы по неврологии.

## **Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах**

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 11 работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для размещения научных публикаций, в которых полностью отражены основные результаты и выводы исследования.

## **Замечания**

Принципиальных замечаний нет.

## **Заключение**

Таким образом, диссертация Ивановой Марии Васильевны «Роль липидов миелина в иммунопатогенезе рассеянного склероза» является законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная задача повышения качества прогнозирования течения рассеянного склероза, что имеет большое значение для неврологии. Диссертация Ивановой Марии Васильевны по методическому уровню, новизне, научно-практической значимости полученных результатов полностью

соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Иванова Мария Васильевна заслуживает присуждения искомой научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – «нервные болезни». Отзыв обсужден и утвержден на научной конференции кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России, протокол № 8 от «21» февраля 2017 г.

Владимир Анатольевич Парфенов,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета  
ФГБОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М.Сеченова Минздрава России  
119002 г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1  
Тел.: +7(499)248-69-22;  
e-mail: neurokafedra@gmail.com

(подпись) \_\_\_\_\_ (отзыв)

На сбор и хранение персональных данных согласен \_\_\_\_\_

(подпись) \_\_\_\_\_ (отзыв)

Подпись доктора медицинских наук, профессора Парфенов  
Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М.Сеченова Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор  
О.Н. Воскресенская



\_\_\_\_\_ 2017 г.