

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Скального Анатолия Викторовича на диссертационную работу Фоминых Веры Владимировны «Анализ воспалительных и нейродегенеративных процессов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями центральной нервной системы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – Нервные болезни, 03.03.01 – Физиология**

### **Актуальность темы диссертации**

Изучение аутоиммунных заболеваний и механизмов их развития — актуальная проблема для фундаментальных наук и клинической практики.

Нейроиммунология и изучение взаимодействия между клетками нервной и иммунной системы в настоящее время одна из активно развивающихся областей неврологии и физиологии нервной системы. В центральной нервной системе процессы нейровоспаления и нейродегенерации в ряде случаев запускают друг друга и далее протекают параллельно, поэтому их изучение актуально для нейродегенеративных и нейровоспалительных заболеваний. Наиболее полное взаимодействие и изменение данных процессов можно проследить при аутоиммунных заболеваниях центральной нервной системы.

Диссертационная работа Фоминых В.В. посвящена анализу воспалительных и нейродегенеративных процессов при аутоиммунных заболеваниях центральной нервной системы, а именно аутоиммунных энцефалитах, рассеянном склерозе, заболеваниях спектра оптикомиелита, остром рассеянном энцефаломиелите. Данная группа заболеваний гетерогенна как по МРТ проявлениям, так и клинически, в связи с чем существует проблема дифференциальной диагностики. Отдельный интерес представляют

аутоиммунные энцефалиты: группа заболеваний описана недавно, в связи с чем в научной литературе данных о механизмах патогенеза крайне мало.

Изучение процессов нейровоспаления и нейродегенерации, а также формирование четких представлений о патогенезе аутоиммунных заболеваний необходимо для правильной стратегии диагностического поиска, разработки препаратов для лечения и понимания фундаментальных основ развития данных патологий. В соответствии с вышесказанным, тема диссертации Фоминых В.В. «Анализ воспалительных и нейродегенеративных процессов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями центральной нервной системы» актуальна как в научном, так и в практическом плане.

### **Объем и структура диссертации, оценка содержания диссертации, ее завершенности**

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, включает 9 таблиц и 18 рисунков.

Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных больных и методов исследования, глав, отражающих собственные результаты, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, насчитывающего 336 источников (29 отечественных и 307 иностранных работ), а также список собственных научных работ в количестве 21, опубликованных по теме диссертации (в том числе 7 статей в международных журналах, индексируемых в базе Web of Science/Scopus).

В литературном обзоре содержатся основные сведения, в том числе исторические, о заболеваниях, изучаемых в исследовании, критериях диагностики и механизмах патогенеза. Приведен подробный систематический обзор работ по теме диссертации, важная диагностическая информация структурирована в таблицы.

Во второй главе представлена характеристика пациентов и методов исследования. Третья и четвертая главы содержат анализ полученных данных и их обсуждение.

В разделе «Обсуждение полученных результатов» автор проводит анализ собственных данных и данных литературы, высказываются возможные гипотезы взаимосвязи выявленных изменений, их теоретического и практического применения.

Далее приводятся выводы, логично вытекающие из результатов исследования, и практические рекомендации.

Работа написана хорошим научным языком, освещены все стороны проблемы и тематики исследования, что свидетельствует об эрудированности автора, глубоком понимании анализируемой проблемы, полном овладении методологией научного исследования.

Целью работы являлось проведение анализа биохимических маркеров воспалительных и нейродегенеративных процессов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями центральной нервной системы (рассеянный склероз, острый рассеянный энцефаломиелит, оптикомиелит-ассоциированные расстройства, аутоиммунные энцефалиты) и оценка их взаимосвязи с клиническими характеристиками.

### **Достоверность и новизна результатов диссертации**

Автором проанализирована выборка из 226 пациентов (в том числе 24 пациентов с аутоиммунным энцефалитом) и 79 участников контрольной группы.

Благодаря хорошо спланированному исследованию с методологической и научной точек зрения получены достоверные результаты. Проведена соответствующая статистическая обработка с использованием современных статистических пакетов, что позволило автору выделить возможные

диагностические и прогностические маркеры для аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы.

Таким образом, данное исследование, положенное в основу кандидатской диссертации Фоминых В.В., выполнено в соответствии со всеми требованиями современного научного исследования: изучено достаточное количество наблюдений, четко сформулированы цели и задачи, разработан дизайн исследования, проведен статистический анализ данных, что позволяет говорить о достоверности научных положений диссертации.

В ходе работы впервые в российской популяции охарактеризована группа пациентов с аутоиммунным энцефалитом, спектр клинических проявлений, антител, маркеров нейровоспаления и нейродегенерации. Впервые использован дизайн исследования сравнения группы пациентов аутоиммунным энцефалитом с группой пациентов с демиелинизирующими заболеваниями. В ходе работы уточнены механизмы участия воспалительных процессов в патогенезе изучаемых заболеваний, впервые выявлены маркеры, которые могут быть использованы для дифференциальной диагностики аутоиммунных энцефалитов (неоптерин) и оценки тяжести течения заболевания (уровень белка в ЦСЖ, фосфорилированные тяжелые цепи нейрофиламентов, интерлейкин-6).

### **Научная и практическая значимость диссертационной работы**

В представленной работе проведен анализ процессов воспаления и нейродегенерации у пациентов с аутоиммунными заболеваниями центральной нервной системы. Для аутоиммунных энцефалитов это одна из немногочисленных работ, которая оценивает активность нейровоспаления и уровень маркеров нейродегенерации в острую фазу.

В работе показана активация процессов нейровоспаления и нейродегенерации у пациентов с аутоиммунными заболеваниями центральной нервной системы, проведен сравнительный анализ. Использовался грамотно

подобранный спектр маркеров про- и противовоспалительной активности (интерлейкин-6, эритропоэтин), маркеров нейродегенерации, проводилась всесторонняя оценка активности нитрергической системы. Для оценки наличия антител к поверхностной нейрональной мембране использовался современный метод анализа антител на клеточных культурах.

Выявлена специфичность активации пути интерлейкина-6 при данных патологиях и активация процессов нитрозилирования у пациентов с рассеянным склерозом и наличием очагов в спинном мозге.

Автором охарактеризованы маркеры, которые могут быть использованы для дифференциальной диагностики аутоиммунных энцефалитов (неоптерин) и оценки тяжести течения заболевания, а также прогнозирования поражения спинного мозга у пациентов с рассеянным склерозом, ассоциированным с высоким уровнем нитрозотиолов. Обсуждены возможные механизмы развития данной патологии, представлен материал для активной научной дискуссии.

В работе диссертанта Фоминых В.В. впервые среди российских пациентов охарактеризована группа пациентов с аутоиммунным энцефалитом, в том числе первые в отечественной литературе случаи CASP-рецепторного, LGI1, GABA $\gamma$ -энцефалитов и их клинические характеристики. Автором использован оригинальный дизайн сравнения с пациентами с демиелинизирующими заболеваниями. Полученные результаты могут быть использованы как в рутинной клинической практике, так и при дальнейшем исследовании механизмов развития аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы.

### **Сведения о полноте опубликованных научных результатов**

Результаты диссертации отражены в 21 печатной работе, в том числе в 5 журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для

размещения научных публикаций, в том числе 7 статей в международных журналах, индексируемых в базах Web of Science/Scopus.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации Фоминых В.В. соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждений, выводов и практических рекомендаций.

### **Замечания**

1. В разделе «Личный вклад» следовало бы детализировать, какие именно тесты («биохимический анализ биологических жидкостей») были выполнены лично автором, а какие в лабораториях или при участии соавторов, другими специалистами с указанием, если это имело место, лаборатории и ее руководителя, ФИО соисполнителей или исполнителей тестов.

2. В чем выражалась особенность когорты пациентов с аутоиммунными энцефалитами, принадлежащая к российской популяции?

3. Насколько приоритетными на мировом уровне являются полученные соискателем данные о диагностической ценности уровня нитрозотиолов?

При показанной новизне результатов крайне желательно было бы защитить интеллектуальную собственность.

5. Не рассматривали ли Вы возможность создания диагностических алгоритмов для врачей–неврологов и психиатров, создания прогностических моделей с использованием методов математического моделирования и анализа полученных результатов?

#### 6. Пожелания соискателю:

- а) в свете новых требований к научным исследованиям и интернационализации рекомендовано соискателю и его коллегам подавать результаты своих научных изысканий в авторитетные высокорейтинговые международные журналы.
  - б) крайне желательно, указывать импакт-фактор журналов, в которых опубликованы работы.
  - в) желательно иметь больше публикаций в моноавторстве. Во внушительном списке публикаций, к сожалению, упомянуты только три тезиса публикаций из сборника молодых ученых с моноавторством Фоминых В.В., остальные публикации являются коллегиальными, с большим количеством соавторов.
- Однако данные замечания не уменьшают значимости проведенной диссертантом исследовательской работы, принципиальных замечаний к содержанию работы и ее оформлению нет.

#### **Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям «Положения о присуждении ученых степеней»**

Таким образом, диссертационная работа Фоминых Веры Владимировны «Анализ воспалительных и нейродегенеративных процессов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями центральной нервной системы», выполненная под руководством кандидата медицинских наук, Брылева Льва Вадимовича и доктора биологических наук, профессора Гуляевой Наталии Валерьевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по двум специальностям 14.01.11 – Нервные болезни и 03.03.01 — Физиология, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной задаче — изучение клинических и фундаментальных аспектов процессов нейровоспаления и нейродегенерации при аутоиммунных заболеваниях центральной нервной системы, в том числе, аутоиммунных энцефалитах, результаты которой имеют существенное значение

для современной клинической неврологии и физиологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Фоминых Веры Владимировны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., №1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор – Фоминых Вера Владимировна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.11 — Нервные болезни и 03.03.01 — Физиология.

**Официальный оппонент:**

Заведующий кафедрой медицинской элементарной  
Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН  
доктор медицинских наук, профессор

Скальный А.В.

Даю согласие на сбор, обработку  
и хранение персональных данных

Скальный А.В.

Подпись заведующего кафедрой медицинской элементарной  
Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН,  
д.м.н., профессора Скального А.В. заверяю.

Ученый секретарь Ученого совета  
Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН  
кандидат фармацевтических наук, доцент  
117198; Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.8 к.2,  
Тел.: +7-495-433-2794; E-mail: med@rudn.ru

Симова Т.В.

«26» \_\_\_\_\_ апреля \_\_\_\_\_ 2019г.

