

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
Министерства здравоохранения Российской Федерации

625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54, E-mail: tgmu@tyumsmu.ru
ИНН 7203001010
КПП 720301001

Телефон (3452) 20-21-97
Телефакс (3452) 20-62-00

Отзыв на автореферат

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

Диссертационная работа Ивановой Марии Васильевны посвящена важной проблеме неврологии рассеянному склерозу. Несмотря на многолетнее изучение, патогенез заболевания остается во многом неясным. В настоящее время эффективных методов прогнозирования течения заболевания и ответа на терапию при РС не существует. Основой для разработки эффективных биомаркеров при РС является понимание патогенетических особенностей заболевания, лежащих в основе его полиморфизма. Ведущей причиной развития демиелинизирующих заболеваний считаются различные аутоиммунные процессы. Основным механизмом, лежащим в основе развития воспалительных реакций, приводящих к развитию демиелинизирующего процесса, длительное время рассматривались Т-клеточные иммунные реакции, направленные на белковые компоненты миелина. Современные тенденции научных исследований - изучение реакции В-клеточного иммунитета и врожденного иммунитета. Липиды составляют до 70% сухого веса миелиновой оболочки и имеют важное структурное и функциональное значение, их состав при демиелинизирующих заболеваниях претерпевает выраженные изменения.

Мария Васильевна поставила цель изучить роль липидов в формировании иммунного ответа при рассеянном склерозе, включая определение их диагностического и прогностического значения в зависимости от клинических особенностей заболевания.

В соответствии с поставленной целью чётко, лаконично и исчерпывающе сформулированы задачи исследования.

Полученные результаты и научная новизна.

Автор включил в исследование 136 пациентов с РС, среди которых 102 пациента с ремиттирующим течением РС, 34 пациента с вторично-прогредиентным течением. В группу сравнения вошли 9 пациентов с другими невоспалительными неврологическими заболеваниями. В группу контроля были включены 57 здоровых добровольцев, соответствующих по полу и возрасту пациентам с РС.

С клинических позиций следует отметить хороший уровень неврологического анализа. Критерием включения в исследование пациентов являлось соответствие диагноза РС критериям McDonald, 2010 и отсутствие других неврологических заболеваний. Критерием включения в группу пациентов с другими неврологическими заболеваниями было наличие невоспалительного неврологического заболевания. Критерием включения в группу здоровых добровольцев было отсутствие неврологических заболеваний. Четко описаны общие критерии включения для здоровых добровольцев и всех пациентов.

Автором впервые охарактеризован механизм активации клеток врожденной системы иммунитета липидами миелина; проанализирован эффект различных классов липидов миелина на активность основных воспалительных транскрипционных факторов (NF- κ 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. Автором впервые продемонстрировано развитие толерантности клеток врожденного иммунитета у пациентов с ремиттирующим течением (РРС) с высокой активностью заболевания и пациентов с быстрыми темпами нарастания инвалидности, которая выражалась в подавлении секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов при стимуляции периферических мононуклеарных клеток этих пациентов ганглиозидами (в первую очередь, GM4).

Мария Васильевна впервые в России проанализировала спектр антител к гликолипидам миелина в группе пациентов с рассеянным склерозом и определила взаимосвязи выявления антител с клиническими особенностями заболевания.

Результаты, полученные в ходе данного исследования, показали дисбаланс продукции провоспалительных и противовоспалительных факторов клетками крови под воздействием липидов. Автор выявила клинические особенности течения рассеянного склероза, которые формируются в тесной взаимосвязи с реакциями врожденного иммунитета с участием липидов миелина. Профили секреции цитокинов, хемокинов и факторов роста периферическими мононуклеарными клетками крови у

пациентов с РС под воздействием липидов миелина связаны с клиническим вариантом течения заболевания и различаются при ремиттирующем РС с высокой активностью заболевания, РС с быстрыми темпами нарастания инвалидности и доброкачественном течении РС. Автор идентифицировала рецепторы врожденного иммунитета (Clec6 и Mincle), которые при взаимодействии с липидами способствуют активации провоспалительных транскрипционных факторов (ядерного фактора активированных Т-клеток и активирующего протеина-1). Наиболее выраженным эффектом обладали ганглиозиды и, в первую очередь, GM2, способный активировать Clec6 и Mincle в 1,9 и 3,42 раз, соответственно. Мария Васильевна, показала, что выявленное повышение концентрации интерферон-гамма-индуцируемого белка-10 в цереброспинальной жидкости у пациентов с высокой активностью рассеянного склероза, может рассматриваться как предиктор агрессивного течения заболевания. Антитела к ганглиозиду GM1, являясь молекулярными коррелятами нейродегенерации при рассеянном склерозе, могут использоваться в качестве маркера прогрессирующего течения заболевания.

Выполненный статистический анализ результатов исследования с использованием современного пакета статистических программ определил достоверность найденных отличий. Всё вышеизложенное делает представленную работу самостоятельным, полноценным трудом, посвящённым актуальному вопросу клинической неврологии. Замечаний, снижающих качество исследования и влияющих на практические результаты диссертации, нет.

Работа выполнена на достаточном материале. Набор материала и его анализ проведён автором лично. Полученные результаты соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатской диссертации по указанной специальности. Автореферат диссертации составлен с соблюдением установленных требований, даёт адекватное представление о работе. Диссертация изложена на 124 страницах, содержит 11 таблиц, и иллюстрирована 9 рисунками, имеет традиционную структуру. Список литературы включает 16 отечественных и 142 зарубежных источника и 11 публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

Различные аспекты изучаемой проблемы отражены в 11 печатных работах, в том числе 3 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ. Результаты исследования доложены и обсуждены на неврологических конференциях различного уровня, в том числе международных. Все научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы логичны, обоснованы и подтверждены результатами статистического анализа.

Заключение.

Таким образом, диссертация Ивановой Марии Васильевны «Роль липидов миелина в иммунопатогенезе рассеянного склероза» является научно-квалифицированной работой, содержащей решение актуальной задачи изучения роли липидов в формировании иммунного ответа при рассеянном склерозе, включая определение их диагностического и прогностического значения в зависимости от клинических особенностей заболевания, имеющей существенное значение для неврологии. Диссертация Ивановой Марии Васильевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335), предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор, Иванова Мария Васильевна, заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 – «нервные болезни».

Профессор кафедры нейрохирургии
с курсами нейроанестезиологии
и нейрореабилитации,
доктор медицинских наук.
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
Тюменский государственный медицинский
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Руководитель Тюменского областного Центра
рассеянного склероза.

С.А. Сиверцева

625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54
тел. 8 (3452) 46-83-86, sivertseva@gmail.com

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных

С.А. Сиверцева

Подпись, ученую степень д.м.н. С.А. Сиверцевой

Ученый секретарь
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
Тюменского государственного медицинского
Министерства здравоохранения Российской Федерации

С.В. Платицына

«15» февраля 2017 г.