

УТВЕРЖДАЮ

директор ФГБНУ НЦН
член-корреспондент РАН,

ИРАДОВ

2016 года

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»

Диссертация «Роль липидов миелина в иммунопатогенезе рассеянного склероза» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» в 6 неврологическом отделении.

В период подготовки диссертации соискатель Иванова Мария Васильевна обучалась в очной аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

В 2011 году окончила факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по специальности «лечебное дело». С 2011 по 2013 год обучалась в ординатуре по специальности «нервные болезни» в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2015 году в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Научный руководитель:

Захарова Мария Николаевна, доктор медицинских наук, руководитель 6 неврологического отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»

Научный консультант:

Логунов Денис Юрьевич, доктор биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной микробиологии, заместитель директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-

исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы обусловлена высокой клинической и социальной значимостью рассеянного склероза (РС). РС представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание, поражает в основном лиц молодого, трудоспособного возраста. Несмотря на активное изучение данной патологии, остаются открытыми многие вопросы этиологии и патогенеза рассеянного склероза.

Патологические изменения при РС включают в себя сочетание воспалительных и нейродегенеративных процессов, начинающихся на ранних стадиях заболевания и протекающих параллельно. РС характеризуется высокой гетерогенностью клинических проявлений, варьирующих от практически полного отсутствия симптомов без лечения в течение десятилетий при доброкачественном течении до развития практически полной зависимости от посторонней помощи в течение нескольких месяцев при злокачественном течении.

Липиды составляют 70% веса миелиновой оболочки. По литературным данным, у больных РС чаще обнаруживаются антитела к липидам миелина, чем у здоровых людей. Показана способность липидов, в том числе липидов, входящих в состав миелиновой оболочки, принимать участие в иммунных реакциях, стимулируя или ингибируя продукцию различных цитокинов и хемокинов. Однако до настоящего времени механизмы взаимодействия липидов миелина с компонентами врожденной иммунной системы и приобретенного иммунитета и их роль в патогенезе РС остается неясным.

Данные опубликованных на сегодняшний день исследований не позволяют оценить роль реакций врожденного и приобретенного иммунитета, направленного на липидные антигены при РС, прогнозировать течение заболевания и эффективность терапии. Изучение формирования иммунного ответа к липидам миелина имеет значение для уточнения патогенеза заболевания, выявления новых мишеней терапии, а также для прогнозирования течения заболевания и ответа на терапию у отдельного пациента.

Все вышеизложенное послужило основой для выполнения данной работы.

Связь темы с планом научных исследований центра: диссертационная работа Ивановой М.В. выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБНУ ИЦН в рамках тем научно-исследовательских работ № 116012610013 и 116012610009.

Личное участие автора в получении результатов: автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, постановке задач, обосновании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно был проведен клинический осмотр пациентов, иммуноферментный анализ ЦСЖ и сыворотки крови, культуральные исследования и последующие обработка и статистический анализ полученных данных. Автором проанализировано 16 отечественных и 142 зарубежных источников литературы, подготовлены публикации по теме диссертационной работы.

Степень достоверности результатов проведенных исследований: достоверность полученных результатов не вызывает сомнения и определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных биохимических и культуральных методов исследований, применением актуальных методов статистического анализа.

Научная новизна полученных результатов: впервые охарактеризованы механизмы действия липидов миелина на реакции врожденного иммунитета. Выявлены рецепторы врожденной иммунной системы, взаимодействующие с липидами миелина, а также транскрипционные факторы, активация которых происходит в ответ на взаимодействие иммунных клеток с липидами миелина, изучен профиль цитокинов, секретирующихся в ответ на это взаимодействие. Впервые установлено развитие толерантности клеток врожденного иммунитета в ответ на стимуляцию гликолипидами миелина у пациентов с быстрыми темпами прогрессирования инвалидности и высокой активностью заболевания при рассеянном склерозе, которой не наблюдается у пациентов с доброкачественным

течением заболевания и здоровых людей. Впервые проведен анализ спектров антител к гликолипидам миелина в российской группе пациентов с рассеянным склерозом и определены взаимосвязи выявления антител с клиническими особенностями заболевания.

Практическая значимость: полученные результаты являются основой для разработки новых подходов к прогнозированию течения заболевания и ответа на иммуномодулирующую терапию на основании анализа реакций врожденного иммунитета и гуморального звена приобретенного иммунитета с участием гликолипидов миелина. Выявление несостоятельности иммунного ответа к гликолипидам миелина, выражающееся в снижении секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов при стимуляции иммунных клеток гликолипидами миелина, характерно для злокачественного течения заболевания и указывает на неблагоприятный прогноз. Выявление в ЦСЖ у пациентов с РС увеличения концентрации интерферон-гамма-индуцируемого белка (IP-10) в ЦСЖ у больных РС, более выражено при высокой воспалительной активности заболевания, что может быть использовано в качестве маркера активности воспаления при РС. Определено более частое выявление антител к ганглиозиду GM1 в сыворотке крови у больных с ВПРС, что можно рассматривать как маркер прогрессирования заболевания.

Ценность научных работ соискателя: результаты, полученные автором настоящей диссертационной работы, позволяют расширить представления о формировании врожденного иммунитета и гуморального иммунитета к липидам рассеянном склерозе, а также определяют их прогностическое значение в развитии заболевания.

Сведения о полноте изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем: по теме диссертации опубликовано 11 научных работ, общим объемом 3,8 печатных листа, из них 3 опубликованы в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ для размещения научных публикаций.

Основные положения диссертационного исследования достаточно полно представлены в нижеуказанных публикациях.

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендуемых ВАК:

1. Воробьева А.А., Иванова М.В., Фоминых В.В., Захарова М.Н., Зигангирова Н.А., Гуляева Н.В. Биомаркеры при рассеянном склерозе (Обзор литературы и собственные данные) // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.– 2013. 10(2): 23-31.
2. Иванова М.В., Тухватулин А.И., Джаруллаева А.Ш., Логунов Д.Ю., Захарова М.Н. Липиды миелина в развитии аутоиммунных реакций при рассеянном склерозе // Нейрохимия. – 2014. 31(4): 269-275.
3. Иванова М.В., Захарова М.Н. Антитела к липидам миелина при рассеянном склерозе // Анналы клинической и экспериментальной неврологии.– 2016. 10 (2): 23-27.

Соответствие содержания диссертации специальности, по которой она рекомендована к защите: материалы диссертационной работы отвечают требованиям соответствия избранной специальности 14.01.11 – «нервные болезни».

Диссертация «Роль липидов миелина в иммунопатогенезе рассеянного склероза» Ивановой Марии Васильевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – «нервные болезни».

Заключение принято на расширенном заседании научных сотрудников 1, 2, 3, 5, 6 неврологических отделений, нейрохирургического отделения, отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, научно-координационного отдела, отделения нейрореабилитации и физиотерапии лаборатории клинической нейрофизиологии, ДНК-лаборатории, лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, лаборатории патологической анатомии, лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой) отделения лучевой диагностики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

На заседании присутствовало 54 человека. Результаты голосования: «за» - 54 человека, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 5 от 18 августа 2016 года.

Председатель заседания
Заведующая
2 неврологическим отделением,
д.м.н., профессор,

М.Ю. Максимова

Подпись д.м.н., профессора М.Ю. Максимов
«ЗАВЕРЯЮ»
Ученый секретарь
ФГБНУ НЦН
кандидат медицинских наук

А.Н. Евдокименко

31.08.2016.

