

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной и инновационной деятельности

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» ГМУ Минздрава России,

Проф. И.Г. [подпись]



« 25 » _____ 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Фоминых Веры Владимировны на тему «Анализ воспалительных и нейродегенеративных процессов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями центральной нервной системы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по двум специальностям: 14.01.11 – Нервные болезни, 03.03.01 — Физиология.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа Фоминых В.В. посвящена актуальному вопросу современной неврологии – аутоиммунным заболеваниям центральной нервной системы. В данную группу заболеваний входят аутоиммунные энцефалиты, рассеянный склероз, оптикомиелит-ассоциированные расстройства, острый рассеянный энцефаломиелит, что показывает гетерогенность данной группы патологий. Наиболее малоизученным заболеванием среди аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы являются аутоиммунные энцефалиты, так как они стали изучаться совсем недавно, и накопленных данных о процессах нейровоспаления и нейродегенерации при данной патологии практически нет. Однако изучение данных процессов важно для расширения представления о

механизмах патогенеза данных заболеваний, ранней и точной диагностике, и определения прогноза течения заболевания.

До сегодняшнего дня не существует точных маркеров диагностики данных заболеваний, в связи с чем постановка верного диагноза затруднена. Информации о аутоиммунных энцефалитах в российской популяции практически нет, в отечественной литературе описаны лишь единичные случаи энцефалитов, и практически не представлены особенности клинического течения энцефалитов с определенным антителом, что обуславливает низкую осведомленность неврологов и их настороженность относительно данных заболеваний.

Таким образом, актуальность темы диссертационного исследования соискателя не вызывает сомнений.

ОБЪЕМ И СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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 (в том числе 29 отечественных и 307 иностранных работ), а также и 21 собственная научная работа, подготовленная по теме диссертации.

СВЯЗЬ ТЕМЫ С ПЛАНАМИ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ОТРАСЛЕЙ НАУКИ И НАРОДНОГО ХОЗЯЙСТВА

Диссертационная работа Фоминых В.В. выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ 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 оценить их взаимосвязь с клиническими характеристиками.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

В данной работе впервые в российской популяции охарактеризована группа пациентов с аутоиммунным энцефалитом: спектр клинических проявлений, антител и биохимических маркеров нейровоспаления и нейродегенерации.

Автором впервые использован дизайн исследования сравнения группы пациентов с аутоиммунными энцефалитами с группой пациентов с демиелинизирующими заболеваниями. Показана активация процессов нейровоспаления и нейродегенерации у пациентов с данными патологиями. Уточнены механизмы участия воспалительных процессов в патогенезе изучаемых заболеваний. Впервые показана специфичность активации пути интерлейкина-6 при данных патологиях и активация процессов нитрозилирования у пациентов с рассеянным склерозом и наличием очагов в спинном мозге, возможность использовать нитрозотиолы в качестве маркера поражения спинного мозга. Впервые охарактеризованы маркеры, которые могут быть использованы для дифференциальной диагностики аутоиммунных энцефалитов (неоптерин) и оценки тяжести течения. На основании полученных результатов может быть проведена дальнейшая оценка прогностической значимости на больших популяциях.

Автором описаны первые в России случаи аутоиммунных энцефалитов с антителами к CASP-рецептору, LGI1 и GABA_B.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе работы проведено описание механизмов нейровоспаления и нейродегенерации как ключевых факторов патогенеза аутоиммунных заболеваний

центральной нервной системы. Показана активация процессов нейровоспаления и нейродегенерации у пациентов с различными аутоиммунными патологиями центральной нервной системы (рассеянный склероз, острый рассеянный энцефаломиелит, оптикомиелит-ассоциированные расстройства, аутоиммунные энцефалиты).

Впервые показана специфичность пути активации интерлейкина-6 при разных патологиях и активация процессов нитрозилирования у пациентов с рассеянным склерозом и наличием очагов в спинном мозге, что может иметь теоретическое значение для понимания патогенеза этих заболеваний.

В ходе работы показана практическая значимость определения уровня нитрозотиолов в сыворотке крови в качестве маркера поражения спинного мозга. Автором охарактеризованы маркеры, которые можно использовать для дифференциальной диагностики аутоиммунных энцефалитов, а именно неоптерин, и уровня белка, фосфорилированных цепей нейрофиламентов, интерлейкина-6 для оценки тяжести течения заболевания.

Подробное описание группы аутоиммунных энцефалитов может помочь при дифференциальной диагностике в работе неврологических отделений и центров, а представленный анализ маркеров при оценке выраженности процессов нейродегенерации и нейровоспаления в каждом конкретном случае. Это, в свою очередь, может позволить прогнозировать тяжесть течения заболевания у конкретного пациента и подобрать наиболее правильную схему лечения.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказывается адекватным объемом исследования, использованием в работе современных методов исследования. Достоверность положений и выводов доказана результатами исследования, которые были обработаны статистическими методами. Выводы, положения, выносимые на защиту и практические рекомендации целиком основаны на результатах проведенных исследований,

логично вытекают из материалов диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке цели и задач исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Автором самостоятельно был проведен неврологический осмотр каждого участника исследования, сбор клинического материала, регистрация и анализ продолженного электроэнцефалографического мониторинга, проведен биохимический анализ ликвора и сыворотки крови (иммуноферментный анализ, флуоресцентный метод, метод анализа на клеточных культурах), проанализированы результаты. Автор принимал участие в анализе полученных изображений МРТ. Аналитическая и статистическая обработка, обобщение полученных данных выполнены непосредственно автором. Подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Результаты диссертационной работы Фоминых В.В. могут быть использованы в практической и научно-исследовательской работе неврологов, специалистов центров рассеянного склероза и аутоиммунных заболеваний нервной системы и научно-исследовательских центров.

Кроме того, результаты диссертационной работы Фоминых В.В. могут быть использованы при проведении дальнейших научных исследований в области изучения нейродегенеративных и воспалительных процессов у пациентов с аутоиммунными энцефалитами и другими аутоиммунными патологиями центральной нервной системы.

ПОЛНОТА ИЗЛОЖЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТАХ

По теме диссертации опубликована 21 печатная работа, из них 5 в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки РФ, которые полностью отражают содержание, результаты и выводы работы.

ЗАМЕЧАНИЯ

В тексте диссертации (Таблица 6 страницы 54,55) встречается термин «когнитивное снижение» в сочетании с термином «нарушение памяти», однако известно что нарушения памяти входят в структуру когнитивных расстройств. Учитывая что автор выделяет когнитивные нарушения как один из ведущих клинических феноменов в структуре изучаемой патологии было бы важным определить степень выраженности подобных когнитивных нарушений (для чего возможно было бы необходимо представить данные нейропсихологического тестирования пациентов). В тексте диссертации и автореферата встречаются стилистические и орфографические ошибки (задача 1, положения выносимые на защиту №1 и № 6, автореферат страницы 11,15 (первые абзацы).

Однако, сделанные замечания ни коим образом не умаляют достоинства работы, не носят принципиального характера и не влияют на оценку этого серьезного научного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Фоминых Веры Владимировны «Анализ воспалительных и нейродегенеративных процессов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями центральной нервной системы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.11 – Нервные болезни, и 03.03.01 — Физиология, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной неврологии и физиологии.

Диссертация Фоминых Веры Владимировны по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов полностью соответствует требованиям п.9

«Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.11 – Нервные болезни и 03.03.01 — Физиология.

Отзыв на диссертацию обсуждён на расширенном совместном заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики и кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 5 от « 16» апреля 2019 г.).

Заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии
и медицинской генетики
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор


И.З. Якупов

Даю согласие на сбор и обработку персональных данных

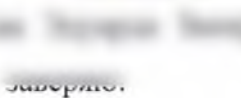
И.З. Якупов

Заведующий кафедрой нормальной физиологии
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

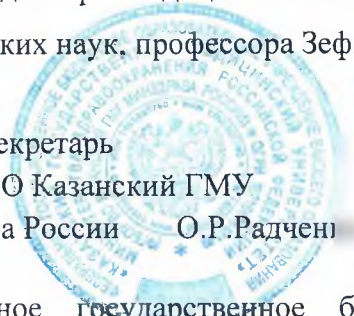

А.Л. Зефилов

Даю согласие на сбор и обработку персональных данных

А.Л. Зефилов

Подпись доктора медицинских наук, профессора Якупова Ибрагима Мухометовича и
доктора медицинских наук, профессора Зефилова Андрея Львовича 

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ
Минздрава России О.Р.Радченко


Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
420012, г.Казань, ул. Бутлерова, д. 49.
Тел.: 8(843) 236-06-52, rector@kgmu.kcn.ru