

«УТВЕРЖДАЮ»

директор ФГБУН

ИВНД и НФ РАН

д.б.н., профессор РАН

А.Ю. Малышев

2019г.



УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач ГБУЗ

«Городская клиническая больница имени В.М. Буянова ДЗМ»,

К.М.Н.

А.В. Саликов

2019 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента Здравоохранения города Москвы».

Диссертация «Анализ воспалительных и нейродегенеративных процессов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями центральной нервной системы» выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук (лаборатория функциональной биохимии нервной системы) и Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента Здравоохранения города Москвы» (1-е неврологическое отделение).

Фоминых Вера Владимировна в 2012 году окончила факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по специальности «Лечебное дело». С 2012 по 2014 год обучалась в ординатуре по специальности «Неврология» в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии». С 2014 по 2018 год обучалась в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук (специальность 03.03.01 – Физиология).

В период подготовки диссертации соискатель Фоминых Вера Владимировна работала в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента Здравоохранения города Москвы» в должности врача Межотделного отделения рассеянного склероза № 1 и невролога 1-го неврологического отделения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2019 году в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Научные руководители:

Брылев Лев Вадимович, кандидат медицинских наук, заведующий 1-м неврологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента Здравоохранения города Москвы»

Гуляева Наталия Валерьевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией функциональной биохимии нервной системы Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования обусловлена тем, что аутоиммунные энцефалиты на сегодняшний день представляют значительный интерес как с позиции поиска диагностических маркеров, так и с позиции изучения нейровоспалительных и нейродегенеративных процессов при данном заболевании в сравнении с другими воспалительными заболеваниями центральной нервной системы. Вопросы дифференциального диагноза и изучения патогенеза аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы являются одной из «горячих» тем современной неврологии и физиологии, так как требуют новых подходов к диагностике и описанию новых маркеров.

Связь темы с планом научных исследований института: диссертационная работа Фоминых В.В. выполнена в соответствии с планом научных исследований Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук в рамках темы научно-исследовательских работ № 01201371232.

Личное участие автора в получении результатов: автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке цели и задач исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно выполнен клинический осмотр каждого участника исследования и оценка по шкалам. Самостоятельно были проведены биохимические исследования ликвора и сыворотки крови (имуноферментный анализ по определению фосфорилированных тяжелых цепей нейрофиламентов, цитокинов, определение антител к поверхностным нейрональным антигенам и рибосомальному белку Р, оценка маркеров нитрозативного стресса). Автором проведены электроэнцефалографические исследования и последующая обработка полученных данных. Автор принимал участие в анализе полученных изображений МРТ. Аналитическая работа, статистическая обработка, обобщение полученных данных выполнены непосредственно автором. Автором подготовлены статьи, опубликованные в научных журналах.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных данных определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных клинических, инструментальных и биохимических методов исследования, применением адекватных, в соответствии с поставленными задачами, методов статистического анализа.

Научная новизна полученных результатов. Впервые в российской популяции охарактеризована когорта пациентов с аутоиммунными энцефалитами, в том числе спектр клинических проявлений, антител и биохимических показателей, связанных с нейровоспалением и нейродегенерацией. Использован оригинальный дизайн сравнения с группой пациентов с демиелинизирующими заболеваниями, что отвечает физиологическим представлениям о данных патологиях. Показана активация процессов нейровоспаления и нейродегенерации у пациентов с аутоиммунными заболеваниями центральной нервной системы и специфичность активации пути интерлейкина-6. Показана активация процессов нитрозилирования у пациентов с и наличием очагов в спинном мозге и возможность использовать нитрозотиолыв качестве маркеров поражения спинного мозга. Впервые охарактеризованы маркеры, которые могут быть использованы для дифференциальной диагностики аутоиммунного энцефалита (неоптерин) и оценки тяжести течения заболевания (уровень белка, фосфорилированные нейрофиламенты, интерлейкин-6).

Практическая значимость. Результаты данной работы способствуют проведению дифференциальной диагностики между аутоиммунными энцефалитами и другими иммуноопосредованными заболеваниями центральной нервной системы, оценить выраженность нейродегенеративного и воспалительного процесса в каждом конкретном случае, что может быть полезным в прогнозировании тяжести течения заболевания и степени инвалидизации пациента, способствуя персонализации ведения пациента.

Ценность научных работ соискателя: охарактеризована когорта пациентов с аутоиммунным энцефалитом, описана структура дифференциального диагноза у пациентов с аутоиммунным энцефалитом в условиях неврологического стационара экстренной помощи. Охарактеризованы процессы нейровоспаления и нейродегенерации при аутоиммунном энцефалите и демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы, выявлены потенциальные маркеры тяжести течения аутоиммунных энцефалитов.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов: по теме диссертации опубликована 21 печатная работа, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для размещения научных публикаций, и 3 статьи в международных журналах.

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и международных журналах:

1. Fominykh, V. Autoimmune encephalitis: a Disease of 21th century at crossroads of neurology and psychiatry /V. Fominykh, E. Frei, L. Brylev, N. Gulyaeva // *Neurochemical Journal*. – 2018. – V.12, № 4. – P.311-323.
2. Vorobyeva, A.A. Phosphorylated neurofilament heavy subunits as a biomarker of neurodegeneration in demyelinating diseases of the CNS / A.A. Vorobyeva, V.V. Fominykh, M.V.Onufriev, M. N. Zakharova, N.V. Gulyaeva // *Neurochemical Journal*. – 2014. – V.8, № 3. – P.221-225.
3. Fominykh, V.V., Enzyme immunoassay for detection of protein-bound nitrotyrosine in brain tissue and cerebrospinal fluid: Methodological issues / V. V. Fominykh, M.V. Onufriev, I. L. Kaimovskii, D.V. Guz, A.B. Guekht, M. N. Zakharova, N.V. Gulyaeva // *Neurochemical Journal*. – 2012. – V.29, № 3. – P.239-245.
4. Воробьева, А.А. Биомаркеры рассеянного склероза. Обзор литературы и собственные данные / А.А. Воробьева, В.В. Фоминых, Н.В. Второва, Н.В. Гуляева, Н.А. Зигангирова, М.Н. Захарова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2013. – Т.113.– С. 28-31.
5. Воробьева, А.А. Биохимические маркеры аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы / А.А. Воробьева, В.В. Фоминых, Н.В. Второва, Н.В. Гуляева, Н.А. Зигангирова, М.Н. Захарова // *Медицинский Академический журнал*. – 2012. – Т.12, №4. – С. 26-28.
6. Fominykh, V. Interleukin-6, S-Nitrosothiols, and Neurodegeneration in Different Central Nervous System Demyelinating Disorders: Is There a Relationship?/ V. Fominykh, A.Vorobyeva, M.V. Onufriev, L. Brylev, M.N. Zakharova, N.V. Gulyaeva // *Journal of Clinical Neurology*. – 2018. – Vol. 14, № 3. – P.327-332.
7. Fominykh, V. Increased S-nitrosothiols are associated with spinal cord injury in multiple sclerosis / V. Fominykh, M. Onufriev, A. Vorobyeva, L. Brylev, A.Yakovlev, M. Zakharova, N. Gulyaeva // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2016. –V.28. – P.38-42.
8. Fominykh, V. Coexistence of multiple sclerosis and ankylosing spondylitis: report of four cases from Russia and review of the literature / V. Fominykh, T. Shevtsova, N. Arzumanian, L. Brylev // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2017. –V.44. – P.230-233.

Соответствие содержания диссертации специальностям, по которым она рекомендована к защите: материалы диссертационной работы отвечают требованиям соответствия избранным специальностям 14.01.11 – Нервные болезни, 03.03.01 – Физиология.

Высказанные в процессе обсуждения замечания и пожелания будут учтены при подготовке окончательного варианта диссертации.

Диссертационная работа **Фоминых Веры Владимировны** «Анализ воспалительных и нейродегенеративных процессов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями центральной

нервной системы» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни, 03.03.01 – Физиология.

Заключение принято на расширенном заседании лаборатории функциональной биохимии нервной системы, лаборатории молекулярной нейробиологии, лаборатории условных рефлексов и физиологии эмоций Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук и неврологической службы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента Здравоохранения города Москвы» 13 февраля 2019 года.

На заседании присутствовал 42 человека. Результаты голосования: «за» – 42 человека, «против» – нет, «воздержались» – нет, протокол №1 от 13 февраля 2019 года.

Председатель заседания:

главный научный сотрудник лаборатории условных рефлексов и физиологии эмоций,
доктор медицинских наук


Г. А. Григорьян

Секретарь заседания:

младший научный сотрудник лаборатории функциональной биохимии нервной системы


И.Г.Комольцев

Подписи главного научного сотрудника лаборатории условных рефлексов и физиологии эмоций доктора медицинских наук Г.А. Григорьяна и младшего научного сотрудника лаборатории функциональной биохимии нервной системы И.Г.Комольцева ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь ФГБУН ИВНД и НФ РАН
кандидат биологических наук




Н.В. Пасикова