

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, руководителя неврологического отделения, заведующего кафедрой неврологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, доктора медицинских наук, профессора Котова Сергея Викторовича на диссертационную работу Ивановой Марии Васильевны «Роль липидов миелина в иммунопатогенезе рассеянного склероза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни**

### **Актуальность темы выполненной работы**

Рассеянный склероз - хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы, характерной особенностью которого является возникновение множественных очагов поражения в центральной нервной системе. Рассеянный склероз является мультифакториальным заболеванием, в основе которого лежит аутоиммунное воспаление и нейродегенерация. Это заболевание привлекает к себе внимание ученых уже полтора столетия. Объясняется такое внимание высокой распространенностью заболевания, частым дебютом в молодом возрасте (20-30 лет), а также неминуемой инвалидизацией, приводящей к социальной дезадаптации и ухудшению качества жизни больных. Рассеянный склероз является второй по распространенности причиной инвалидности среди молодого населения, с чем связана его не только социальная, но и экономическая значимость.

Несмотря на длительную историю изучения данного заболевания, остаются невыясненными многие вопросы этиологии и патогенеза заболевания, продолжается поиск эффективных способов прогнозирования развития заболевания и терапии. Особенно актуальной остается проблема поиска биомаркеров для прогнозирования течения заболевания и обоснованного подбора терапии. В основе разработки маркеров заболевания лежит изучение механизмов его патогенеза, в первую очередь иммунологических. Все вышесказанное указывает на то, что тема диссертации Ивановой Марии Васильевны «Роль липидов миелина в

иммунопатогенезе рассеянного склероза» актуальна как в научном, так и в практическом плане.

### **Достоверность и новизна результатов работы**

Поставленная в начале работы цель достигнута благодаря корректному планированию и моделированию научного исследования, в результате его проведения получены новые данные. Адекватная статистическая обработка и применение комплекса современных математических методов, позволили автору оценить значение определения интерферон-гамма-индуцируемого белка-10 в цереброспинальной жидкости, антител к ганглиозиду GM1 при рассеянном склерозе, а также проанализировать влияние липидов миелина на секрецию цитокинов периферическими мононуклеарными клетками у разных групп пациентов.

Впервые проведено комплексное исследование механизмов иммунопатологических реакций с участием липидов миелина у пациентов с различными вариантами течения рассеянного склероза. С использованием специализированных клеточных линий охарактеризованы механизмы реакций врожденного иммунитета с участием липидов: выявлены рецепторы врожденного иммунитета, взаимодействующие с липидами миелина, активируемые ими транскрипционные факторы и спектр секреторируемых в ответ на воздействие липидов цитокинов и хемокинов.

### **Научная и практическая значимость**

В работе охарактеризована взаимосвязь реакций врожденного иммунитета с участием липидов миелина с формированием различных вариантов течения заболевания. Показано, что при высокой воспалительной активности рассеянного склероза и течения с быстрыми темпами нарастания инвалидности происходит парадоксальное снижение секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов в ответ на стимуляцию некоторыми липидами (ганглиозидами), связанное, предположительно с

формированием иммунной толерантности. При доброкачественном течении заболевания подобного эффекта не наблюдалось.

Автором выявлены потенциальные маркеры прогрессирования заболевания — определение антител к ганглиозиду GM1 в сыворотке крови. Более частое выявление данных антител у пациентов с вторично-прогредиентным течением не только позволяет рассматривать их в качестве возможного биомаркера, но и свидетельствует в пользу участия В-клеточных реакции с участием липидов миелина в патогенезе прогрессирующих форм. Выявлен потенциальный маркер воспалительной активности заболевания — определение интерферон-гамма-индуцируемого белка-10 в цереброспинальной жидкости.

Представляют интерес данные о механизмах реакций врожденного иммунитета, полученные в экспериментах на клеточных линиях. Показано, что липиды, прежде всего ганглиозиды, воздействуют на С-лектиновые рецепторы, приводя к активации воспалительных факторов транскрипции NFAT и AP-1, что, в свою очередь, ведет к повышению секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов. Указанные результаты представляют патогенетическую основу участия липидов миелина в развитии рассеянного склероза.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация построена по классическому плану, содержит введение, обзор литературы, главу, посвященную материалам и методам исследования, главу, содержащую результаты исследования, обсуждение, выводы и практические рекомендации, список литературы.

Введение обосновывает актуальность, цель и задачи исследования, его новизну и практическую значимость.

Первая глава посвящена обзору современной литературы по исследуемой теме. Здесь автор продемонстрировала глубокое знание

предмета изучения, осветила основные данные, полученные отечественными и зарубежными авторами.

Во второй главе представлены сведения об организации исследования, его методах и объеме. Автором наблюдалось большое число больных с различными вариантами течения рассеянного склероза.

Третья глава, посвященная собственным результатам, весьма интересна и объемна. Здесь представлены результаты клинических и иммунологических исследований, причем имеется богатый иллюстративный материал – ряд клинических примеров, демонстрирующих разнообразие вариантов течения рассеянного склероза. Большой интерес вызывает часть работы, посвященная изучению реакций врожденного иммунитета с участием липидов миелина у клинически разнородных групп больных, среди которых пациенты с неблагоприятными вариантами течения (с быстрыми темпами нарастания инвалидности или высокой воспалительной активностью заболевания) и доброкачественным течением. Эта часть работы демонстрирует тесную взаимосвязь между клиническими и иммунологическими особенностями рассеянного склероза, что создает основу для разработки эффективных маркеров прогнозирования заболевания.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов. Она построена на дискуссии автора с другими исследователями, а также анализе и обобщении полученных данных.

Выводы и практические рекомендации логичны и вытекают из результатов исследования

Работа написана хорошим научным языком, охватывает все аспекты изучаемой проблемы, свидетельствует о глубоком профессиональном знании автором анализируемой проблемы и полном овладении методологией научного исследования.

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

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 3 печатные работы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК

Минобрнауки РФ. Сделано 8 научных докладов, из них 4 на международных конференциях.

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

Автореферат диссертации Ивановой М.В. соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность темы, научная новизна, практическая значимость, основные результаты и их обсуждение, выводы и практическая значимость.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет. В целом работа представляет собой детально продуманное с методологических позиций и тщательно выполненное исследование, которое вносит значимый вклад в понимание роли липидов миелина в патогенезе рассеянного склероза.

В качестве вопросов для дискуссии предлагаю:

1. Как автор видит перспективы использования предлагаемых ей лабораторно-диагностических методов в практике ведения больных рассеянным склерозом?
2. Оценить влияние изучения факторов врожденного иммунитета в практическом здравоохранении.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Ивановой Марии Васильевны «Роль липидов миелина в иммунопатогенезе рассеянного склероза», выполненная под руководством д.м.н., профессора М.Н. Захаровой, является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи – разработка прогностических маркеров рассеянного склероза на основании изучения механизмов иммунопатогенеза данного заболевания, что имеет существенное значение для неврологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости полученных результатов диссертация Ивановой Марии Васильевны «Роль

липидов миелина в иммунопатогенезе рассеянного склероза» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 (ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Иванова Мария Васильевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Котов Сергей Викторович, д.м.н., профессор,  
руководитель неврологического отделения,  
заведующий кафедрой неврологии ФУВ  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского  
129110 г. Москва, ул. Щепкина 61/2, корп. 10  
Тел.: +7(495) 681-93-90  
E-mail: moniki@monikiweb.ru

Даю согласие на сбор, обработку и хранение  
персональных данных

Подпись д.м.н., проф. Котова С.В. заверяю:  
Куликов Дмитрий Александрович  
Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского, к.м.н.

«21» февраля 2017 г.

