

ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Боголеповой Анны Николаевны на диссертационную работу Охтовой Фатимы Рамазановны «Ишемический инсульт и показатели клеточного и гуморального иммунитета (клинико-иммунологическое исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.01.11 – нервные болезни».

Актуальность темы выполненной работы

Острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из ведущих медико-социальных проблем и на сегодняшний день продолжают доминировать в структуре сосудистых заболеваний головного мозга. В последние десятилетия отмечается значительный прогресс в изучении патогенеза сосудистых заболеваний мозга.

Высокая летальность и инвалидизация больных сосудистыми заболеваниями головного мозга обуславливают особую актуальность данной проблемы. Для инсульта как критического состояния характерны системные синдромы расстройств гемодинамики, гемостаза и иммунитета.

Важнейшими патологическими феноменами, которые вызывают деструктивные изменения ткани мозга являются иммунные реакции и воспалительные процессы, инициированные ишемией.

Сложная многокомпонентная организация иммунной системы и многообразие уровней регуляции позволяют рассматривать её как высокоорганизованную систему, со специальными механизмами управления, регуляции как внутрисистемными, так и межсистемными.

Важнейшая роль в иммунном ответе отводится факторам межклеточного взаимодействия. К настоящему времени идентифицированы популяции специфических молекул, получивших название адгезивные молекулы (АМ), которые опосредуют задержку циркулирующих лимфоцитов

в периферической лимфоидной ткани, а также их миграцию через сосудистую стенку. Повышение адгезивности клеток имеет большое значение в дисфункции эндотелия при ишемии мозга.

Клинико-иммунологические исследования при инфарктах мозга малочисленны и до конца не позволяют судить о возможной связи биохимических реакций с тяжестью течения ишемического инсульта. В настоящее время остается нерешенной проблема аутоиммунной реакции, связанной с нарастанием неврологических нарушений при ишемии мозга.

Учитывая вышесказанное, можно с уверенностью сказать, что актуальность выбранной темы диссертации очевидна.

Целью исследования: уточнение значения изменений клеточного и гуморального иммунитета, факторов межклеточного взаимодействия в остром периоде ишемического инсульта.

Достоверность и новизна результатов работы

Новизна данной диссертационной работы заключается в осуществлении комплексного подхода к исследуемой проблеме, а также анализа изменений в разные сроки острого периода инсульта, что позволяет получить новые данные об изменениях иммунного ответа в остром периоде ишемического инсульта.

Данные исследования доказывают вовлечение иммунной системы в сложный комплекс реакций, участвующих в развитии инфарктов мозга и дисфункции эндотелия.

Изменения иммунного статуса в острейшем периоде ишемического инсульта, представлены сочетанием признаков дизрегуляции и иммунодефицита клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что может predispose к развитию осложнений, связанных, как с иммунной недостаточностью, так и с аутоиммунными проявлениями.

Полученные в работе результаты свидетельствуют об участии факторов межклеточного взаимодействия в развитии иммунного ответа при инфаркте

мозга и активации гемостаза. Впервые показано, что повышение концентрации в крови факторов межклеточного взаимодействия при ишемическом инсульте обусловлено нарушением функции эндотелия и активацией гемостаза

Достоверность и обоснованность всех положений и выводов диссертационного исследования обеспечена серьезностью положений выносимых на защиту, комплексом использованных методик.

Применяемые автором методы исследования свидетельствует о высоком уровне работы, достоверности полученных результатов и выводов оппонируемой диссертации.

Комплекс методов исследования соответствует поставленным целям и задачам исследования и выводам, сделанным на основе полученных результатов.

Научная и практическая значимость

Полученные данные по исследованию показателей клеточного звена иммунной системы и некоторых показателей гуморального иммунитета, включая факторы межклеточного взаимодействия, могут являться дополнительным критерием тяжести инсульта.

Установлено, что активация факторов межклеточного взаимодействия возникает уже на ранних стадиях ишемического инсульта.

Включение исследования факторов межклеточного взаимодействия в спектр лабораторных исследований позволяет прогнозировать течение острого периода ишемического инсульта.

Полученные в работе данные о развитии в остром периоде ишемического инсульта иммунодепрессии свидетельствует о повышении восприимчивости этих больных к развитию инфекционных осложнений.

Оценка параметров иммунной системы больных с ишемическим инсультом имеет практическое значение в комплексе профилактических и лечебных мероприятий.

Объем и структура диссертации

Работа построена по классическому принципу, содержит 106 страницы печатного текста, иллюстрирована 17 таблицами и 7 рисунками. Указатель литературы включает в себя 146 источников, из них 47 отечественных и 99 зарубежных. Работа состоит из введения, трех глав, отражающих результаты собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и клинических примеров

Формулировка задач работы логически обоснована данными литературных источников, обобщенных диссертантом в литературном обзоре и включающих новейшие сведения из отечественных и зарубежных изданий.

Структура работы логически вытекает из комплекса литературных данных, представленных автором в обзоре, полнота которого свидетельствует о знании автором современных представлений об изучаемой ей проблеме.

Автором были использованы различные подходы к расшифровке поставленных задач, включая как классический анализ материала, так и последние достижения в используемых методах.

В ходе работы обследовано 64 пациента с впервые развившимся инсультом (36 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 42 до 82 лет.

Всем пациентам проводился изучение анамнестических данных, соматический и неврологический осмотр, проведена МРТ в режимах диффузионно-взвешенных изображений, T1, T2, T2-FLAIR, T2* на томографах Magnetom Symphony и Magnetom Avanto, Siemens AG (Германия) с величиной магнитной индукции 1,5 Т. Оценку объема инфаркта мозга полушарной локализации проводили на основании критериев, предложенных Верещагиным Н.В. и др. (1981).

По данным дуплексного сканирования с цветовым доплеровским картированием на приборах Logiq 9, фирмы GE (США), iE 33 и iU 22 фирмы Philips (Нидерланды) с помощью линейных датчиков с частотой излучения 5,5-12 МГц и конвексных датчиков – 3,5 МГц оценивалось состояние ветвей дуги аорты, степень атеросклероза и структура атеросклеротической бляшки.

Исследование сердца включало ЭКГ и трансторакальную ЭХО-КГ на приборах iE 33 и iU 22 фирмы Philips (Нидерланды).

Исследования иммунного статуса выполнены в 1-2 сутки, на 7 и 21 сут от начала инсульта.

В качестве иммунологических маркеров дисфункции эндотелия исследовали спектр растворимых молекул адгезии: sICAM-1 (CD54) - молекула межклеточной адгезии 1-го типа; sPECAM-1 (CD31) - молекула 1-го типа адгезии тромбоцитов к эндотелиоцитам; sP-selectin (CD62P) - тромбоцитарный селектин; sE-selectin (CD62E) - эндотелиальный селектин; sICAM-3 (CD50) - молекула межклеточной адгезии 3-го типа; sVCAM-1 (CD106) – молекула адгезии сосудистой стенки 1-го типа.

Содержание растворимых молекул адгезии определяли методом проточной лазерной цитометрии на цитофлюориметре (Beckman Coulter EPICS XL, USA) с использованием тест-систем Bender-MedSystems.

Фенотипирование лимфоцитов крови проводилось с помощью метода проточной цитометрии на проточном цитофлюориметре фирмы Beckman Coulter EPICS XL. Гуморальный иммунитет оценивали по содержанию иммуноглобулинов G, A, M классов в сыворотке крови с помощью метода радиальной иммунодиффузии по Манчини. Фракционный состав ИК исследовали с помощью преципитации растворами (2%, 3,75% и 5,5%) полиэтиленгликоля молекулярной массой 6000 в боратном буфере с последующей спектрофотометрией.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакетов программ Ststistics 6,0. Статистически значимыми считались различия при $p < 0.05$.

В третьей и четвертой главах проводится анализ полученных результатов и их обсуждение.

Работа заканчивается практическими рекомендациями и выводами, в которых отражена основная суть диссертации.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о значительно выраженной диссоциации между активацией гемостаза, снижением фибринолиза и нарушением функции эндотелия при всех подтипах инсульта.

Сведение о полноте опубликованных научных результатов.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, объемом 1,2 печатного листа, из них 6 статьи опубликованы в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ.

Автореферат диссертации полностью отражает цель и задачи исследования, анализируемый материал и методы исследования, выводы и практические рекомендации. Представленный автореферат написан грамотно, рисунки и таблицы информативны.

Замечания

Принципиальных замечаний нет.

Заключение

Диссертационная работа Охтовой Фатимы Рамазановны «Ишемический инсульт и показатели клеточного и гуморального иммунитета (клинико-иммунологическое исследование)» представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченным научно-квалификационным трудом, выполненным автором самостоятельно на высоком научном уровне и имеет высокую практическую значимость. Полученные автором данные достоверны, выводы и заключения обоснованы.

Работа Охтовой Фатимы Рамазановны по своей научной новизне, практической значимости, актуальности полученных результатов полностью

соответствует критериям, установленным требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 №842), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности «14.01.11 – «Нервные болезни».

Официальный оппонент
доктор медицинских наук,
профессор кафедры
неврологии, нейрохирургии
и медицинской генетики
ГБОУ ВПО РНИМУ
имени Н.И. Пирогова
Минздрава России



А.Н. Боголепова

117997 г. Москва
ул. Островитянова, д.1
тел. 8(495) 434-83-00
e-mail: rsmu@rsmu.ru

Подпись официально
ЗАВЕРЯЮ:
Ученый секретарь
ГБОУ ВПО РНИМУ
имени Н.И. Пирогова
Минздрава России
д.м.н, профессор



А.Г. Максина