

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Заместитель директора по науке,  
учебной работе и международным  
связям

им. М

д.м.н.



**ОТЗЫВ**

**Ведущей организации Государственного бюджетного учреждения  
здравоохранения Московской области «Московский областной научно-  
исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»**

**о научно-практической ценности диссертации**

**Воробьевой Анны Александровны**

**«Маркеры нейродегенерации при рассеянном склерозе (клинико-  
биохимическое исследование)», представленной на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальностям  
14.01.11 – «нервные болезни» и 03.01.04 – «биохимия».**

**Актуальность темы исследования**

Рассеянный склероз является аутоиммунным неизлечимым заболеванием нервной системы. Несмотря на значительные успехи науки и медицины в терапии данной патологии, рассеянный склероз остается одной из самых распространенных причин инвалидности среди лиц молодого возраста. К тому же рассеянный склероз остается неизлечимым заболеванием, современные лекарственные препараты, позволяют в большинстве случаев добиться значимого снижения активности заболевания, но и в этих случаях риск внезапного

обострения аутоиммунного воспаления полностью не исключен. В течение последних нескольких лет получено огромное количество новых данных о иммунопатогенезе демиелинизирующих заболеваний, но остаются мало изученными такие аспекты данной группы патологий, как непосредственные причины изменения нервной ткани в результате аутоиммунной атаки, причины «отсроченных» биохимических и физиологических изменений в демиелинизированном нервном волокне, особенности патогенеза и этиологии прогрессирующих форм заболевания. Ответы на эти вопросы лежат в области исследования нейродегенеративных изменений при демиелинизирующих заболеваниях. Надо отметить, что большой интерес представляет исследование нейродегенерации на самом раннем этапе ее формирования, и здесь могут помочь именно биохимические методы исследования, как способные детектировать патохимические изменения на самой начальной их стадии. В этом отношении изучение биохимических маркеров нейродегенерации, которые помогли бы оценить степень выраженности нейродегенерации на ранних стадиях рассеянного склероза, остается безусловно одной из важнейших задач неврологии и нейрохимии. Необходимо также отметить, что в работе рассмотрена и вероятная иммуногенность белков-маркеров, то есть предпринята попытка понять и оценить патофизиологическую роль данных протеинов при рассеянном склерозе. Все вышеперечисленные положения определяет безусловную актуальность диссертационной работы Воробьевой Анны Александровны, цель которой заключалась в анализе маркеров нейродегенерации у больных с ремиттирующим рассеянным склерозом в сравнении с контролем (группой пациентов, не имевших патологии нервной системы) и боковым амиотрофическим склерозом, определение иммуногенности белков-маркеров, анализе диагностической значимости исследуемых маркеров.

Диссертация А.А. Воробьевой соответствует основному плану научно-исследовательских работ ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН,

посвященных маркерам нейродегенерации при демиелинизирующих заболеваниях.

**Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций.**

Впервые проведено комплексное клиничко-биохимическое исследование наиболее изученных на настоящий момент маркеров нейродегенерации, принципиально отличающихся по патофизиологическому механизму образования. Важно, что в исследование были включены пациенты преимущественно с легким и умеренным дефицитом, что позволило получить данные о нейродегенерации на более ранней стадии заболевания. Выполнено сравнение уровня маркеров при ремиттирующем рассеянном склерозе, в отсутствии неврологических заболеваний и при боковом амиотрофическом склерозе.

Показана зависимость нейродегенерации от активности воспалительного процесса: в острый период воспаления происходит значимое изменение уровня не только маркеров, являющихся структурными элементами цитоскелета (цепей нейрофиламентов), но и продуктов метаболизма мембранных пептидов (белков амилоидов), в то время как в стадию ремиссии уровень цепей нейрофиламентов остается также отличным от контроля, а уровень амилоидов становится сравнимым с уровнем в контрольной группе.

Выявлен наиболее чувствительный маркер нейродегенерации при рассеянном склерозе, им, согласно результатам исследования, оказался уровень тяжелых цепи нейрофиламентов в ЦСЖ. Также был выявлен такой специфичный и чувствительный маркер нейродегенеративного процесса, как соотношение уровня бета-амилоида 1-42 и уровня фосфорилированных тяжелых цепей нейрофиламентов: показано, что снижение данного индекса до 1 и менее характерно для начальных стадий нейродегенеративного процесса при рассеянном склерозе и боковом амиотрофическом склерозе. Автор обоснованно рассматривает возможное применение данного индекса в научной и клинической

медицинской практике: актуально было бы формирование групп больных с рассеянным склерозом со значимо отличными индексами и сравнение их по клиническим данным, данным дополнительных методов исследования; в клинической практике настоящий индекс может помочь оценить вероятность развития стойкого неврологического дефицита в конкретном клиническом случае на максимально раннем этапе заболевания.

Новы и безусловно актуальны практические рекомендации, сформулированные на основании полученных результатов, в частности, особую ценность представляет возможность на основании биохимических данных определить выраженность нейродегенеративного процесса у больных с рассеянным склерозом.

#### **Значимость полученных результатов для науки.**

Результаты данной работы служат основанием для продолжения исследования фосфорилированных тяжелых цепей нейрофиламентов, как наиболее чувствительного маркера нейродегенерации, и соотношения уровня бета-амилоида 1-42 и фосфорилированных тяжелых цепей нейрофиламентов как наиболее специфичного маркера данного процесса.

В работе подробно обсуждается неоднозначная роль белков-амилоидов. На основании полученных результатов автором обсуждается гипотетическая. Подробно рассмотрены основные «патогенетические» варианты маркеров нейродегенерации.

Показана гетерогенность биохимических параметров нейродегенеративного процесса, в зависимости от фазы воспалительного процесса, что, безусловно, служит основанием для продолжения исследований в этой области.

#### **Обоснованность и достоверность полученных результатов.**

Исследование смоделировано и выполнено по модели одномоментного исследования нескольких групп. Цель достигнута благодаря правильному выполнению поставленных задач. Правильно выбраны методы исследования:

шкалы оценки неврологического и когнитивного дефицита в различных группах пациентов, метод биохимической детекции различных протеинов и аутоантител. Грамотно выполнена статистическая обработка результатов с применением комплекса современных математических методов. В работе обсуждаются только статистически достоверные результаты.

По результатам работы опубликовано 7 научных работ, общим объемом 1,2 печатных листа, из них 3 опубликованы в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ для размещения научных публикаций.

### **Рекомендации по дальнейшему использованию полученных в работе результатов и выводов.**

Результаты исследования и выводы диссертационной работы могут служить основанием для дальнейшей разработки маркеров нейродегенерации при РС, внедрения их в клиническую практику. Анализ ЦСЖ на уровень белка амилоида 1-42 и фосфорилированных тяжелых цепей нейрофиламентов позволяет детерминировать выраженность процесса нейродегенерации и предположить высокую вероятность стойкого неврологического дефицита у пациентов с РС.

Материалы диссертации могут быть включены в курс лекционных и практических занятий кафедр нервных болезней для преподавания студентам, интернам ординаторам, аспирантам и врачам, проходящим курсы повышения квалификации и сертификационные циклы по неврологии.

Принципиальных замечаний к работе нет.

### **Заключение.**

Таким образом, диссертация Воробьевой Анны Александровны «Маркеры нейродегенерации при рассеянном склерозе (клинико-биохимическое исследование)» является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи неврологии по поиску надежных маркеров нейродегенеративного процесса при рассеянном склерозе.

Диссертация Воробьевой Анны Александровны «Маркеры нейродегенерации при рассеянном склерозе (клинико-биохимическое исследование)» по методическому уровню, новизне, научно-практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Воробьева Анна Александровна заслуживает присуждения искомой научной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.11 – «нервные болезни» и 03.01.04 – «биохимия».

Отзыв обсужден и утвержден на научной конференции кафедры неврологии неврологического отделения и биохимической лаборатории ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, протокол № 1/1 от « 16 » сентября 2014 г.

Руководитель неврологического отделения,  
заведующий кафедрой неврологии ГБУЗ МО  
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,  
доктор медицинских наук, профессор  
129110 г. Москва, ул.Щепкина, 61/2, 84996740709

С.В. Котов

Руководитель биохимической лаборатории ГБУЗ  
МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,  
доктор медицинских наук, профессор  
129110 г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, 849568135099

С. Тищенко

Подпись доктора медицинских наук  
медицинских наук, профессора Р.С. Ти

Котова и доктора

*Членом секции ГБУЗ МО  
к.м.н. Рудина*

*Р.С. Тищенко*