

И.С

АМН

РАН,

ДОВ

года

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения

«Научный центр неврологии»

Российской академии медицинских наук

Диссертация **«Маркеры нейродегенерации при рассеянном склерозе (клинико-биохимическое исследование)»** выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук в 6 неврологическом отделении и лаборатории функциональной биохимии нервной системы Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук.

В период подготовки диссертации соискатель **Воробьева Анна Александровна** обучалась в очной аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук.

В 2009 году окончила Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по специальности «лечебное дело».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2013 году в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук.

Научные руководители:

Захарова Мария Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник 6 неврологического отделения Федерального государственного

бюджетного учреждения «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук;

Гуляева Наталья Валерьевна, доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории функциональной биохимии нервной системы, заместитель директора по научной работе Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы обусловлена, в первую очередь, высокой медицинской и социальной значимостью рассеянного склероза. Данная патология поражает в основном лиц молодого, трудоспособного возраста и неизбежно на определенном этапе развития приводит к инвалидизации, в первую очередь, за счет двигательных нарушений.

До недавнего времени считалось, что нарушение проводящей функции аксонов при РС происходит только вследствие многоочагового поражения миелиновой оболочки. Однако более поздние исследования показали, что нейродегенерация (то есть невоспалительное повреждение серого и белого вещества головного мозга) имеет место уже на ранних стадиях РС и играет большое значение в формировании необратимого неврологического дефицита. Данные о патогенезе первичной нейродегенерации при РС крайне немногочисленны, остаются неясными основные причины и механизмы ее развития. Данные исследований, доступных в клинической практике, не позволяют оценить вклад нейродегенеративных изменений в неврологический дефицит конкретного больного, прогнозировать течение заболевания и эффективность терапии. Разработка маркеров нейродегенерации для оценки динамики и выраженности данного процесса, имеет на настоящий момент большое значение как для уточнения патогенеза заболевания, выявления новых мишеней терапии, так и для клинического представления о природе неврологического дефицита конкретного больного.

Все вышеизложенное послужило основой для выполнения данной работы.

Связь темы с планом научных исследований центра: Диссертационная работа Воробьевой А.А. выполнена в соответствии с планом научных

исследований ФГБУ «НЦН» РАМН в рамках тем научно-исследовательских работ № 0120.1154052.

Личное участие автора в получении результатов: автору принадлежит определяющая роль в постановке цели и задач, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно был проведен клинический осмотр пациентов и иммуноферментный анализ ЦСЖ и сыворотки крови, последующие обработка и статистический анализ полученных данных. Автором проанализировано 30 отечественных и 163 зарубежных источников литературы, подготовлены публикации по теме диссертационной работы.

Степень достоверности результатов проведенных исследований: достоверность полученных результатов не вызывает сомнения и определяется высоким уровнем знаний клинических и биохимических методов исследования, применением современных методов статистического анализа, использованием контрольной группы.

Научная новизна полученных результатов: Впервые проведено комплексное клинико-биохимическое исследование наиболее изученных на настоящий момент маркеров нейродегенерации, принципиально отличающихся по патофизиологическому механизму образования. Выполнен твердофазный иммуноферментный анализ ЦСЖ и сыворотки крови на содержание тяжелых и легких цепей нейрофиламентов, бета-амилоидов 1-40 и 1-42 при ремиттирующем рассеянном склерозе, проведено сравнение концентрации данных белков при РРС, в отсутствие неврологических заболеваний и при БАС. Показана гетерогенность биохимических параметров нейродегенеративного процесса, в зависимости от стадии активности воспалительного процесса.

Практическая значимость: Полученные результаты подтверждают необходимость биохимического исследования цереброспинальной жидкости пациентов с рассеянным склерозом для выяснения выраженности нейродегенерации в конкретном клиническом случае. При получении результатов анализа цереброспинальной жидкости, свидетельствующих о выраженной невоспалительной аксонопатии, следует иметь в виду высокую вероятность

необратимости неврологического дефицита при планировании иммуносупрессивной терапии и реабилитационных мероприятий. В последующем пациентам с выраженной невоспалительной аксонопатией кажется целесообразным назначение наиболее эффективных иммуномодуляторов (в том числе иммуномодуляторов второй линии), так как после каждого нового обострения регресс симптомов с высокой вероятностью будет неполным.

Ценность научных работ соискателя: Установлено достоверное отличие фазы обострения и ремиссии РС по уровню амилоидов 1-40 и 1-42. Получено биохимическое подтверждение деструкции аксона во все фазы заболевания. Данные результаты позволяют более точно оценить выраженность нейродегенеративного процесса в каждом клиническом случае, уточнить причину необратимого неврологического дефицита, что может быть полезным в прогнозировании степени инвалидизации пациента.

Сведения о полноте изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем: по теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 3 опубликованы в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ для размещения научных публикаций. Основные положения диссертационного исследования достаточно полно представлены в нижеуказанных публикациях.

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендуемых ВАК:

1. Воробьева А.А., Иванова М.В., Фоминых В.В., Захарова М.Н., Зигангирова Н.А., Гуляева Н.В. Биомаркеры при рассеянном склерозе (Обзор литературы и собственные данные) // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2013. №113. - С. 23-31.
2. Воробьева А.А., Фоминых В.В., Онуфриев М.В., Захарова М.Н., Гуляева Н.В. Использование тяжелых цепей фосфорилированных нейрофиламентов в качестве маркера нейродегенерации при демиелизирующих заболеваниях ЦНС // Нейрохимия. – 2014. - №3. - С. 254–259.
3. Симанив Т.О., Второва Н.В., Воробьева А.А., Зигангирова Н.А., Захарова М.Н. Диагностическое значение антител к аквапорину – 4 при заболеваниях центральной нервной системы // Нейрохимия. – 2014. - №3. - С. 246–253.

Соответствие содержания диссертации специальности, по которой она рекомендована к защите: материалы диссертационной работы отвечают требованиям соответствия избранным специальностям 14.01.11 – «нервные болезни» и 03.01.04 – «биохимия».

Диссертация «Маркеры нейродегенерации при рассеянном склерозе (клинико-биохимическое исследование)» Воробьевой Анны Александровны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.11 – «нервные болезни» и 03.01.04 – «биохимия».

Заключение принято на расширенном заседании научных сотрудников 2, 3, 5, 6 неврологических отделений, отделения реанимации и интенсивной терапии, научно-консультативного отделения, отделения лучевой диагностики, лаборатории ультразвуковых исследований ФГБУ «НЦН» РАМН, научных сотрудниках лаборатории функциональной биохимии нервной системы ИВНД и НФ РАН.

На заседании присутствовало 37 человека. Результаты голосования: «за» - 37 человека, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол №6 от 23 июня 2014 года.

Председатель заседания
Д.м.н., профессор,
главный научный сотрудник
3 неврологического отделения

Адыков

Подпись д.м.н., профессора К
«ЗАВЕРЯЮ»
Ученый секретарь ФГБУ «НЦН»
кандидат медицинских наук

Гедовская