

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора,
заместителя главного врача городского бюджетного учреждения
здравоохранения «Городской клинической больницы № 24
Департамента здравоохранения города Москвы»,
руководителя Московского городского центра рассеянного склероза
Бойко Алексея Николаевича
на диссертационную работу Воробьевой Анны Александровны
«Маркеры нейродегенерации при рассеянном склерозе
(клинико-биохимическое исследование)»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальностям 14.01.11 – «нервные болезни» и 03.01.04 – «биохимия».**

Актуальность темы выполненной работы

Рассеянный склероз является хроническим прогрессирующим демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы. Данное заболевание является второй по распространенности причиной инвалидности среди молодого населения, с чем связана его не только социальная, но и экономическая значимость. Рассеянный склероз остается неизлечимым заболеванием, однако в течение последних 20 лет зарегистрировано несколько лекарственных препаратов, позволяющих эффективно влиять на активность заболевания. Необходимость выбора конкретного лекарственного препарата в каждом клиническом случае делает вопрос прогнозирования течения рассеянного склероза еще более актуальным, чем прежде. В то же время разработка новых лекарственных средств, изменяющих течение течения рассеянного склероза, возможно только при более глубоком понимании патогенеза заболевания. Остается также нерешенной проблема терапии рассеянного склероза при первично-прогредиентном течении и на стадии вторичного прогрессирования.

По результатам многочисленных исследований именно стойкий неврологический дефицит, то есть сохраняющийся даже в период ремиссии течения рассеянного склероза, является основной причиной инвалидизации пациентов. До недавнего времени считалось, что нейродегенерация (то есть невоспалительное разрушение непосредственно нейронов и их отростков) при течения рассеянном склерозе происходит только вторично по отношению к воспалительному поражению миелиновой оболочки. Однако более поздние исследования показали, что нейродегенерация имеет место уже на ранних стадиях рассеянного склероза. Данные о патогенезе первичной нейродегенерации при рассеянном склерозе крайне немногочисленны, остаются неясными основные причины и механизмы ее развития. Доступные в современной клинической практике исследования не позволяют оценить вклад нейродегенеративных изменений в неврологический дефицит конкретного больного, прогнозировать течение заболевания, эффективность того или иного препарата.

Таким образом, разработка маркеров нейродегенерации для оценки динамики и выраженности нейродегенерации при рассеянном склерозе становится все более и более актуальной задачей неврологии. Решение данной задачи стало бы ответом на целый ряд как научных, так и клинических вопросов

Цель

Целью настоящего исследования явился биохимический анализ маркеров нейродегенерации у больных с ремиттирующим рассеянным склерозом, определение их иммуногенности в сравнении с нормой и боковым амиотрофическим склерозом, анализ диагностической значимости исследованных маркеров.

Достоверность и новизна результатов работы.

Заявленная в начале работы цель достигнута благодаря правильному планированию и моделированию научного исследования. В результате

Объем и структура диссертации.

Работа изложена на 109 страницах; состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, включающего характеристику пациентов, изложения методик твердофазного иммуноферментного анализа, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 13 рисунками, содержит 17 таблиц и 5 диаграмм. Библиографический указатель включает в себя 200 источников, из них – 30 отечественных, и 163 зарубежных авторов и 7 публикаций автора.

В обзоре литературы автор рассматривает подтверждение первичной нейродегенерации по результатам различных методов исследования, излагает современные представления о маркерах нейродегенеративного процесса. Следует отметить подробность рассмотрения автором работ, также посвященных исследованию количественного изменения цепей нейрофиламентов и белков амилоида в биологических жидкостях пациентов с рассеянным склерозом. Результаты данных исследований емко систематизированы в соответствующих таблицах, дающих полное и точное представление о состоянии исследуемой проблемы в современной науке.

Вторая глава посвящена характеристике больных и методов исследования. В главе представлены клинические данные по 108 пациентам, включенным в исследование: 56 пациентов с РС, 26 с боковым амиотрофическим склерозом, 26 человек без неврологических заболеваний. Проведен анализ сопоставимости групп по полу и возрасту. Группа пациентов с рассеянным склерозом была разделена согласно фазе заболевания на подгруппу пациентов с обострением рассеянного склероза и подгруппу с ремиссией заболевания. Автор также обсуждает применение у пациентов с рассеянным склерозом препаратов изменяющих течение заболевания, проводит анализ возможности объединения пациентов, получавших и не получавших ранее специфическую терапию, в одну исследуемую группу.

проведенного изучения получены новые данные. Грамотная статистическая обработка и применение комплекса современных математических методов, позволили автору оценить количественные изменения маркеров нейродегенерации при рассеянном склерозе.

Впервые проведено комплексное клинико-биохимическое исследование наиболее изученных на настоящий момент маркеров нейродегенерации, принципиально отличающихся по патофизиологическому механизму образования. Выполнено сравнение уровня маркеров при ремиттирующем рассеянном склерозе, в отсутствие неврологических заболеваний и при боковом амиотрофическом склерозе. Показана зависимость нейродегенеративного процесса от активности воспалительного процесса.

Научная и практическая значимость.

В работе отражена неоднозначная роль белков-амилоидов. Данные белки принято считать маркерами дегенеративного процесса по аналогии с нейродегенеративным патогенезом болезни Альцгеймера, однако метаболизм и патогенез их, по всей видимости, являются процессами более комплексными. Отсутствие амилоидных бляшек при других патологиях ЦНС не происходит не по причине меньшей выраженности нейродегенеративного процесса, а по причине качественного отличия биохимических параметров патогенеза.

Автором подробно рассмотрены основные «патогенетические» варианты маркеров нейродегенерации, проведен анализ их содержания при различных патологиях и на разных стадиях нейровоспалительного процесса. Грамотно **выбраны** наиболее актуальные белки-маркеры как продукты деструкции цитоскелета (ФНФТ и НФЛ), так и маркеры изменения мембранных процессов в клетке (бета-амилоид 1-40 и бета-амилоид 1-42).

Показана гетерогенность биохимических параметров нейродегенеративного процесса, в зависимости от фазы воспалительного процесса.

Представлено описание использованных в работе методов исследования: оценка неврологического дефицита пациентов с рассеянным склерозом по шкале EDSS, оценка нарушения когнитивных функций по результатам теста PASAT, применяемые в работе методы биохимического исследования (иммуноферментный анализ ЦСЖ и сыворотки крови, непрямой и сэндвич варианты). Для определения уровня маркеров в сыворотке и ЦСЖ в работе использовали коммерческие наборы соответствующих биохимических реактивов. Антитела к нейрофиламентам и бета-амилоидам определялись непрямым неконкурентным иммуноферментным анализом ЦСЖ. Таким образом, и объем проведенных исследований и их методическое оснащение вполне достаточны и адекватны для достижения заявленной цели и решения поставленных задач.

Полученные данные были подвергнуты адекватной статистической обработке с применением методов программ STATISTICA8.0, Microsoft Office Excel 2007 и «Simple ROC Curve Analysis».

В третьей и четвертой главах приводятся результаты проведенных исследований, представлен анализ полученных данных и их обсуждение. Обсуждаются только статистически достоверные результаты. Автор рассматривает полученные результаты в сравнении с уже опубликованными по теме данными, обсуждает их согласованность и противоречия. Достаточно подробно рассмотрены также отрицательные результаты исследований, проведен анализ возможных причин и вариантов преодоления данных проблем.

Работа завершается выводами и практическими рекомендациями, в которых отражена суть диссертации и ее значение для клинической практики.

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 7 научных работ, в том числе 3 печатные работы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Сделано 8 научных докладов, из них 5 на международных конференциях.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

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

Замечания

Несмотря на положительную оценку работы в целом, можно сделать следующие замечания:

В исследование не включены группы пациентов с первично- и вторично-прогрессирующим течением заболевания, что позволило бы, вероятно, получить ценные данные для суждения о роли нейродегенерации в патогенезе ремиттирующего и прогрессирующего течения рассеянного склероза.

Малочисленны группы пациентов, получавших препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, что не позволяет сравнивать уровни маркеров нейродегенерации у пациентов, получавших специфическую терапию конкретным препаратом, и у пациентов, таковой терапии не получавших. Было бы также интересным и полезным сравнение групп, получавших различные специфические препараты.

Заключение

Диссертация Воробьевой А.А. «Маркеры нейродегенерации при рассеянном склерозе (клинико-биохимическое исследование)» является законченным самостоятельным научным квалификационным исследованием,

выполненным под руководством д.м.н. Захаровой М.Н. и д.б.н., профессора Гуляевой Н.В. Совокупность сделанных и достоверно обоснованных автором научных положений, выводов и практических рекомендаций можно квалифицировать как новое решение актуальной задачи медицинской науки – поиск маркеров нейродегенеративного процесса при рассеянном склерозе.

Работа Воробьевой А.А. по своей научной новизне, практической значимости, актуальности 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».

Доктор медицинских наук,

Заместитель главного врача ГБУЗ «ГКБ№24 ДЗМ»

Руководитель Московского городского центра рассеянного склероза

Профессор

127018, г. Москва, ул. Двинцев, дом 6, 84999401950

И. Бойко

Подпись доктора медицинских наук, профессора

Главный врач ГКБ№24, д.м.н., профессор

Иван Доман

«12» сентября 2014 г.