

ОТЗЫВ

**официального оппонента,
профессора, доктора медицинских наук, руководителя лаборатории
патологии мозга Федерального государственного бюджетного учреждения
"Московский научно-исследовательский институт психиатрии "
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Узбекова Марата Галиевича
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 мультифакториальным, аутоиммунным, на настоящий момент неизлечимым заболеванием центральной нервной системы. Актуальность исследования не вызывает сомнений, так как рассеянный склероз поражает в основном молодое трудоспособное население и является второй по распространенности причиной их инвалидизации, с чем связана его не только социальная, но и экономическая значимость.

Накопление клинических данных, развитие таких областей науки и медицины, как биохимия, иммунология, лучевая диагностика, позволили в значительной степени понять патогенез РС, достичь значительных успехов в медикаментозном контроле активности заболевания. Однако до настоящего момента РС остается хроническим неизлечимым заболеванием с трудно прогнозируемыми активностью и степенью неврологического дефицита.

До недавнего времени считалось, что стойкий неврологический дефицит при рассеянном склерозе обусловлен нейродегенеративными изменениями, происходящими только вследствие поражения миелиновой оболочки. Однако

более поздние исследования показали, что нейродегенерация имеет место уже на ранних стадиях РС. Данные о патогенезе первичной нейродегенерации при РС крайне немногочисленны, остаются неясными основные причины и механизмы ее развития. Доступные в клинической практике данные исследований не позволяют оценить вклад нейродегенеративных изменений в неврологический дефицит конкретного больного, прогнозировать течение заболевания, эффективность терапии.

Таким образом, предсказание и оценка эффективности лечения рассеянного склероза по важности выдвигаются на первый план. Не менее актуальной задачей является разработка маркеров нейродегенерации для оценки динамики и выраженности нейродегенерации при этом заболевании.

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. В соответствии с поставленной целью четко, лаконично и исчерпывающе сформулированы задачи исследования.

Достоверность и новизна результатов работы.

Цель работы достигнута благодаря адекватной методологии научного исследования. В работе использованы современные и адекватные цели работы биохимические методы и получены новые данные, которые позволили оценить количественные изменения маркеров нейродегенерации при рассеянном склерозе.

Выполнено сравнение уровня маркеров при ремиттирующем рассеянном склерозе, в отсутствие неврологических заболеваний и при боковом амиотрофическом склерозе.

Впервые проведено комплексное клинико-биохимическое исследование наиболее изученных на настоящий момент маркеров нейродегенерации, принципиально отличающихся по патофизиологическому механизму образования: структурные элементы цитоскелета, попадающие в межклеточное

пространство в результате деструкции аксона, и белки, являющиеся продуктами ферментативного расщепления трансмембранного протеина. В ходе выполнения работы в образцах цереброспинальной жидкости и сыворотки крови пациентов методом твердофазного иммуноферментного анализа были количественно определены следующие протеины: фосфорилированные тяжелые цепи нейрофиламентов, легкие цепи нейрофиламентов, бета-амилоид 1-42 и бета-амилоид 1-40. Показана гетерогенность биохимических параметров нейродегенеративного процесса, в зависимости от стадии активности воспалительного процесса: впервые автором установлено достоверное отличие фазы обострения и ремиссии рассеянного склероза по уровню бета-амилоидов 1-40 и 1-42. Получено биохимическое подтверждение деструкции аксона во все фазы заболевания.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Все выводы основываются на результатах проведенных клинических и биохимических исследований.

Научная и практическая значимость.

В работе рассмотрены основные «патогенетические» варианты маркеров нейродегенерации, проведен анализ их содержания при различных патологиях и на разных стадиях нейровоспалительного процесса. Полученные результаты имеют значение для науки, так как позволяют более точно понять патогенез нейродегенерации при нейровоспалительном заболевании центральной нервной системы, построить новые обоснованные научные гипотезы, требующие дальнейшего исследования. Так автором рассматриваются возможные причины снижения уровня белков амилоидов в цереброспинальной жидкости в активную фазу воспалительного процесса, обсуждается возможная физиологическая роль трансмембранного белка предшественника амилоида, остающаяся на настоящий момент невыясненной. Безусловно, интересна и с биохимической и физиологической точки зрения обоснована гипотеза о роли белка предшественника амилоида в нейроглиальном взаимодействии и взаимодействии с клетками-предшественниками олигодендроцитов.

В работе отражена неоднозначная роль белков-амилоидов. Данные белки принято считать маркерами дегенеративного процесса по аналогии с нейродегенеративным патогенезом болезни Альцгеймера. До недавнего времени патология метаболизма белков бета-амилоидов считалась специфическим признаком болезни Альцгеймера и даже рассматривалась как основа патогенеза данного заболевания. Однако развитие возможностей иммунохимии позволило расширить представления о белке предшественнике амилоида и роли его ферментативного метаболизма. Отсутствие амилоидных бляшек при других патологиях центральной нервной системы свидетельствует не о меньшей выраженности нейродегенеративного процесса в сравнении с болезнью Альцгеймера, а о качественном отличии патогенеза.

Проведенное исследование подтверждает «активность» нейродегенеративного процесса в период отсутствия нейровоспалительной атаки. Патогенез этой первичной, не ассоциированной с непосредственным повреждением иммунными клетками, нейродегенерации становится актуальным вопросом для дальнейших исследований, так как понимание этого процесса позволило бы искать варианты его медикаментозного ингибирования.

Бесспорно значение данной научной работы для медицинской практики, но необходимо отметить и вклад автора в практическую область биохимической науки. Воробьевой А.А. предприняты грамотные попытки детекции маркеров нейродегенерации в сыворотке крови, определения аутоантител к исследуемым маркерам в качестве аутоантигенов. Автором подробно обсуждены возможные причины отрицательных результатов, предложены варианты решения данных проблем. Полученные в работе отрицательные результаты также, несомненно, являются важными научными данными, так как определяют границы применения имеющихся на настоящий момент методик и ставят вопросы для дальнейших исследований в области поиска маркеров нейродегенерации при демиелинизирующих патологиях нервной системы.

В целом, полученные Воробьевой А.А. данные имеют научное и практическое значение, так как не только уточняют аспекты патогенеза

нейродегенерации при рассеянном склерозе, но и служат источником информации по методам и методикам детекции маркеров в биологических жидкостях.

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.

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.

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

Не исследована ферментативная активность ЦСЖ, что позволило бы существенно улучшить понимание особенностей метаболизма белка предшественника амилоида.

Заключение

Диссертация Воробьевой А.А. «Биомаркеры 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 важное решение актуальной задачи медицинской науки – поиск биомаркеров нейродегенеративного процесса при рассеянном склерозе.

По актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов работа 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 Анна Александровна Воробьева заслуживает присуждения искомой научной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.11 – «нервные болезни» и 03.01.04 – «биохимия».

Официальный оппонент:

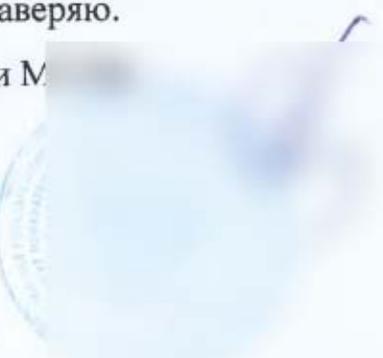
Профессор, доктор медицинских наук,
заведующий лабораторией патологии мозга
ФГБУ "МНИИП" Минздрава России



Узбеков М.Г.

Подпись профессора Узбекова М.Г. заверяю.

Ученый секретарь МНИИ психиатрии М.
кандидат медицинских наук



Калина О.М.

«15 » сентября 2014 г.