

## ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук Давыдовской Марии Вафаевны на диссертационную работу Фоминых Веры Владимировны «Анализ воспалительных и нейродегенеративных процессов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями центральной нервной системы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – Нервные болезни, 03.03.01 – Физиология**

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Как правильно подчеркнуто автором диссертационной работы, вопросы взаимодействия процессов нейровоспаления и нейродегенерации при патологии ЦНС остаются предметом активного изучения, и многие открытия в данной области привели к изменению концепции патогенеза неврологических заболеваний и, как следствия, терапевтических подходов. Вопросы диагностики, прогноза течения и проблематика терапии аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы достаточно сложен ввиду крайней гетерогенности данной группы заболеваний и отсутствия точных диагностических критериев и маркеров прогноза.

Наиболее сложной в данном плане представляется группа аутоиммунных энцефалитов, характеризующаяся разнообразной клинической картиной и течением заболевания. Соглашусь с мнением соискателя, что научные исследования российской популяции аутоиммунных энцефалитов носят характер описания только нескольких отдельных клинических случаев, тогда как анализа клинических особенностей группы пациентов с аутоиммунными энцефалитами ранее не проводилось. Механизмы развития, а также особенности протекания процессов нейровоспаления и нейродегенерации при данном заболевании на данный момент практически не изучены. Таким образом, изучение процессов нейровоспаления и нейродегенерации в рамках аутоиммунной неврологии и сравнительный анализ механизмов, приводящих к повреждению структур

нервной ткани при различных аутоиммунных заболеваниях центральной нервной системы является крайне актуальным. Полученные данные необходимы для уточнения клинических представлений о природе неврологического дефицита у конкретного больного, проведения дифференциального диагноза и прогнозирования темпа прогрессирования болезни.

Все вышесказанное позволяет говорить о том, что тема диссертации Фоминых В.В. «Анализ воспалительных и нейродегенеративных процессов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями центральной нервной системы» актуальна как в научном, так и в практическом плане для клинической неврологии.

### **Объем и структура диссертации, оценка содержания диссертации**

Объем и структура диссертационной работы Фоминых В.В. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, включает 9 таблиц и 18 рисунков. Научная работа состоит из введения, обзора литературы, главы, содержащей общую характеристику обследованных пациентов и использованных методов исследования, главы, отражающей собственные результаты исследования, главы обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, насчитывающего 336 источников (в том числе 29 отечественных и 307 иностранных работ).

В литературном обзоре представлена современная клиническая и иммунологическая характеристика аутоиммунных заболеваний ЦНС, изучаемых в исследовании. Приведен систематический обзор работ, посвященных тематике диссертации. Подчеркнута крайняя гетерогенность аутоиммунных энцефалитов, открытие и описание которых тесно связано с развитием иммунологии ЦНС и описанием новых антител. На основании анализа литературы определены основные проблемы диагностики аутоиммунных энцефалитов, что еще раз подчеркивает необходимость поиска новых диагностических маркеров, что и

явилось основной целью научной работы диссертанта.

Во второй главе представлена общая характеристика пациентов и методов исследования. Автором проанализирована выборка из 226 пациентов (в том числе 24 пациентов с аутоиммунным энцефалитом) и 79 участников адекватно подобранной группы контроля. Третья и четвертая главы содержат анализ полученных данных и их обсуждение.

В разделе «Обсуждение полученных результатов» автор анализирует собственные данные в сопоставлении с данными литературы. Далее приводятся выводы, логично вытекающие из результатов исследования, и практические рекомендации.

Работа написана хорошим научным языком, охватывает все аспекты изучаемой проблемы, свидетельствует о глубоком профессиональном знании автором анализируемой проблемы, полном овладении методологией научного исследования. Принципиальных замечаний по оформлению диссертационной работы нет. В тоже время следует отметить, что в тексте диссертации, в названии некоторых рисунков отсутствует полная информация, для нахождения которой необходимо обращаться к другим главам диссертации (например, из названия рис. 10, рис. 11 непонятно где определялся уровень описанных показателей в сыворотке или в ЦСЖ), что усложняет восприятие работы.

### **Достоверность и новизна результатов диссертации**

Автором проведен колоссальный объем клинической и лабораторной работы, использован широкий набор современных биохимических и инструментальных методов, проведен анализ собственных результатов с новейшими результатами, представленными в отечественной и зарубежной литературе. Выполненный статистический анализ результатов исследования с использованием современного пакета статистических программ определил достоверность найденных отличий и выявил корреляции между сравниваемыми

показателями. Достоверность полученных результатов достигнута благодаря корректному планированию и моделированию научного исследования, в результате его проведения получены новые данные. Соответствующая статистическая обработка позволила автору выделить возможные диагностические и прогностические маркеры течения аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы.

Таким образом, исследование выполнено на современном научном уровне, в нем представлено достаточное количество наблюдений, четко сформулированы цели и задачи, представлен дизайн исследования, проведен тщательный анализ данных с их статистической обработкой, что позволяет говорить о достоверности научных положений диссертации.

### **Научная и практическая значимость диссертационной работы**

Диссертационная работа Фоминых В.В. имеет большое значение для клинической неврологии, так как в ней впервые охарактеризована группа пациентов с аутоиммунным энцефалитом среди российских пациентов с учетом иммунологических возможностей РФ. Описаны первые в отечественной литературе случаи CASP-рецепторного, LGI1, GABA<sub>B</sub>-энцефалитов с поздним дебютом и их клинические характеристики. Для изучения клинических аспектов, процессов нейровоспаления и нейродегенерации автором впервые использован дизайн исследования сравнения группы пациентов с аутоиммунными энцефалитами с группой пациентов с демиелинизирующими заболеваниями, в то время как обычно, как правильно указывает диссертант, дифференциальная диагностика аутоиммунных энцефалитов проводится с инфекционными заболеваниями. Выявлена частота первоначальных ошибочных диагнозов у пациентов с аутоиммунным энцефалитом.

Диссертантом в ходе работы удалось раскрыть несколько важных аспектов активации процессов нейровоспаления и нейродегенерации у пациентов с аутоиммунными заболеваниями центральной нервной системы, выявлены

особенности активации оси Ил-6. Впервые показана специфичность активации пути интерлейкина-6 при данных патологиях и активация процессов нитрозилирования у пациентов с рассеянным склерозом и наличием очагов в спинном мозге. Установлена возможность использовать нитрозотиолы в качестве маркера поражения спинного мозга.

Впервые охарактеризованы маркеры, которые могут быть использованы для дифференциальной диагностики аутоиммунных энцефалитов (неоптерин) и оценки тяжести течения заболевания (белок, фосфорилированные тяжелые цепи нейрофиламентов, интерлейкин-6) и тем самым являться факторами прогноза. Автором убедительно показана необходимость тестирования олигоклональных антител при аутоиммунных энцефалитах с целью уточнения их генеза. На основании полученных результатов может быть проведена дальнейшая оценка прогностической значимости этих показателей на больших популяциях пациентов.

Полученные результаты научной работы могут быть использованы в работе врачей-неврологов центров рассеянного склероза и других аутоиммунных патологий центральной нервной системы с целью правильной верификации аутоиммунных заболеваний ЦНС, использования выявленных факторов прогноза при выборе тактике терапевтического подхода.

### **Сведения о полноте опубликованных научных результатов**

Результаты диссертации отражены в 21 печатной работе, в том числе в 5 журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для размещения научных публикаций.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации Фоминых В.В. соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждений, выводов и практических рекомендаций.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний по работе нет. В то же время необходимо отметить, что используемая выборка пациентов с аутоиммунными энцефалитами (24 пациента), хотя и является значимой с учетом редкости данной патологии, с учетом существующей гетерогенности по патогенетическим механизмам требует проведение более полного анализа выявленных закономерностей на больших выборках пациентов. Решение этой проблемы может быть задачей последующих исследований автора.

### **Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям «Положения о присуждении ученых степеней»**

Диссертационная работа Фоминых Веры Владимировны «Анализ воспалительных и нейродегенеративных процессов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями центральной нервной системы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.11 – Нервные болезни, и 03.03.01 — Физиология, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной задаче, результаты которой имеют существенное значение для современной клинической неврологии и физиологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Фоминых Веры Владимировны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., №

748 от 02.08.2016 г., №1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор – Фоминых Вера Владимировна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.11 – Нервные болезни и 03.03.01 — Физиология.

**Официальный оппонент:**

Профессор кафедры неврологии, нейрохирургии  
и медицинской генетики лечебного факультета  
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова М  
доктор медицинских наук

Давыдовская М.В.

Даю согласие на сбор, обработку  
и хранение персональных данных

Давыдовская М.В.

Подпись д.м.н., профессора Давыдовской  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
доктор медицинских наук, доцент

Милушкина О.Ю.

117997; Москва, ул.Островитянова, д.1,

Тел.: +7-495-434-0329

E-mail: rsmu@rsmu.ru

«24» \_\_\_\_\_ апреля \_\_\_\_\_ 2019г.