

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора К.З. Бахтияровой на диссертационную работу Данченко Ирины Юрьевны на тему «Оценка функции семафорина Sema4D/CD100 и его рецептора CD72 при ремиттирующем рассеянном склерозе», представленную в диссертационный совет Д 208.067.01 при ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.11 – нервные болезни и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

На основании изучения диссертации автора оценены следующие аспекты научно-квалификационной работы:

Актуальность избранной темы диссертационного исследования

Рассеянный склероз является одним из самых частых нетравматических поражений нервной системы. В Российской Федерации насчитывается до 150000 пациентов с этой патологией. Гетерогенность выраженности демиелинизации, нейродегенерации и скорости нарастания атрофических процессов мозга среди пациентов вынуждает международное сообщество врачей-неврологов постоянно совершенствовать тактику лечения.

В последние годы интерес вызывает единая нейроиммунноэндокринная теория развития аутоиммунных заболеваний. Знание иммунологических основ патогенеза рассеянного склероза необходимо для понимания механизмов воздействия на непрерывный патологический процесс, развивающийся при этом инвалидизирующем заболевании нервной системы. Ежегодно подвержены открытию новые молекулы, возможно имеющие отношение к каскаду реакций иммунной системы при ремиттирующем течении рассеянного склероза. Признанная недостаточная эффективность иммуномодулирующей терапии первого ряда при рассеянном склерозе подтверждает необходимость поиска новых молекул, участвующих в развитии воспаления при этом аутоиммунном заболевании. Таким образом были синтезированы моноклональные антитела к мембранным молекулам В-лимфоцитов и молекулам адгезии, постепенно доказавшие свою эффективность в клинической практике.

Актуальность темы диссертационной работы Данченко И.Ю. обусловлена исследованием значения ранее не в полной мере изученной молекулы Sema4D (CD100), экспрессируемой на Т-лимфоцитах, и его рецептора CD72, присутствующего преимущественно на В-лимфоцитах, в патогенезе рассеянного склероза. Выяснение влияния молекулы Sema4D на функции иммунных клеток, играющих роль в системных реакциях при этом демиелинизирующем заболевании

нервной системы позволяет определить направления для разработки новой теоретической концепции терапии данного патологического состояния.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации

Обоснованность и достоверность полученных результатов базируется на достаточном объеме проведенных экспериментальных исследований и их высоком методическом уровне. Выводы и рекомендации отражают суть полученных результатов. Материалы диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях разного уровня, о чем свидетельствуют публикации автора.

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, 7 из которых входят в перечень изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций. Две из работ находятся в открытом доступе в научной электронной библиотеке «eLibrary».

Статистическая обработка результатов соответствует современным требованиям.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Проводимое исследование является оригинальным, обладает собственным алгоритмом клинического и лабораторного обследования пациентов. По дизайну исследование является одномоментным и контролируемым и носит фундаментальный характер. В работе обследованы 52 пациента с достоверным клиническим диагнозом «Рассеянный склероз» по критериями МакДональда (2005г.), определение типа течения – в соответствии с критериями Люблина-Рейнгольда.

Необходимо подчеркнуть наличие особой характеристики группы обследуемых пациентов – полное отсутствие приема препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, и временное – терапии гормонами – в анамнезе, что, безусловно, способствует объективному психометрическому обследованию пациентов и облегчает изучение истинных иммунных механизмов патогенеза заболевания. Осуществлено клиническое обследование пациентов с балльной оценкой их неврологического статуса. Автором подробно приведены показатели психометрических шкал, оценивающих тревогу и депрессию, утомляемость, влияние заболевания на психическое и физическое состояние обследуемых, качество жизни.

Полученные автором сведения позволили доказать вовлечение молекулы семафорина Sema4D и его рецептора CD72 в контроль функций иммунных клеток при ремиттирующем рассеянном склерозе и предположить участие данной молекулы в процессах демиелинизации, характерных для данной патологии. Наряду с этим прослежены корреляционные связи показателей растворимого семафорина с клиническими характеристиками заболевания –

компонентами шкалы EDSS и активностью демиелинизирующего процесса по данным нейровизуализации.

Оценка практической значимости полученных результатов

В исследовании Данченко И.Ю. представлена подробная клиническая характеристика не получавших ранее терапию иммуномодуляторами пациентов с ремиттирующим типом течения рассеянного склероза. Диссертантом выделены подгруппы пациентов в стадии ремиссии и обострения заболевания. Охарактеризованы особенности каждой из групп и проведено их сравнение, а также сопоставление с группой здоровых доноров. При исследовании нейропсихологического профиля пациентов и оценке когнитивных функций для сопоставления этих данных с клиническими особенностями пациентов, в частности, с компонентами шкалы инвалидизации использован корреляционный анализ. При этом отмечено преобладание тревожности у пациентов с рассеянным склерозом в сравнении со здоровыми донорами и отсутствие различий в результатах когнитивного тестирования между данными группами. Шкалы оценки влияния заболевания на качество жизни пациентов не отличались у пациентов в стадии ремиссии и обострения заболевания.

Наиболее интересным представляется выявление различий данных об экспрессии молекулы Sema4D (CD100) у пациентов с рассеянным склерозом в сравнении со здоровыми донорами и ее изменения при активации клеток в культуре. Точно также выявлено повышение уровня растворимой формы данного семафорина у пациентов с рассеянным склерозом. Не менее актуальны и данные о контроле функции В-клеток сложным сигналом семафорина и его рецептора, принимая во внимание факт все большего применения анти-В-клеточной терапии при демиелинизирующих заболеваниях нервной системы.

Таким образом, диссертационное исследование Данченко И.Ю. имеет практическую ценность. Результаты работы могут быть использованы неврологами, занимающимися специфическим лечением пациентов с диагнозом «Рассеянный склероз».

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы

Работа Данченко И.Ю. проведена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (номер государственной регистрации темы 1150.30310058). Личное участие автора отмечено на всех этапах диссертационного исследования, включая набор групп обследуемых, клиническое обследование лиц с подтвержденным диагнозом «Рассеянный склероз». Анкетирование пациентов с целью нейропсихометрического и когнитивного тестирования выполнены лично автором, она участвовала в проведении экспериментальной части работы и выполнила статистическую обработку результатов исследования.

Оценка содержания диссертации

Текст работы изложен на 175 страницах, имеет традиционное построение и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав собственных наблюдений, подразумевающих описание клинической и иммунологической составляющих научной работы, а также заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 31 таблицей, 24 рисунками, 4 подробными клиническими примерами. Библиографический указатель содержит 206 пунктов, включая 32 отечественных и 174 иностранных источника.

В обзоре литературы показана актуальность осуществленного исследования, представлены последние данные об иммунологических механизмах инициации и поддержания аутоиммунного процесса при рассеянном склерозе. Приведены подробно экспериментальные данные, полученные иностранными учеными на животных моделях, о роли молекулы семафорина Sema4D и его рецепторов плексин-B1 и CD-72 в иммунных нарушениях при рассеянном склерозе. В диссертации ясно обозначены цель и задачи.

Материалы и методы работы изложены подробно, сопровождаются иллюстративным материалом и пояснениями целесообразности применения того или иного способа подсчета субпопуляционного состава клеток или экспрессии клеточных маркеров.

Клиническая часть работы представляет описательную характеристику 52-х «наивных» пациентов с ремитирующим течением рассеянного склероза. Автором проанализированы результаты психометрического и когнитивного тестирования пациентов с использованием современных оценочных шкал, в том числе селективных, для пациентов с рассеянным склерозом.

Автором указаны количества обследованных пациентов по каждому из разделов клинического и лабораторного обследования, что облегчает понимание обоснованности выводов. Также следует отметить грамотно избранный метод непараметрической статистики, позволяющий оценить отличия в небольших выборках. С помощью корреляционного анализа проведено сопоставление полученных клинических и иммунологических показателей.

Четвертая глава диссертационной работы включает в себя описание результатов проводимых лабораторных исследований, представлена логично, с плавно вытекающими друг из друга подглавами. Уровень проводимых экспериментов является высоким и заслуживает положительной оценки. Метод проточной цитометрии и использование моноклональных антител можно считать золотым стандартом оценки субпопуляций клеток периферической крови. В этом же разделе диссертации – «Оценка роли семафорина Sema4D/CD100 в контроле функции иммунокомпетентных клеток при рассеянном склерозе» – имеют место 4 клинических примера с описательной характеристикой клинической картины

ремиттирующего рассеянного склероза у пациентов и их индивидуальных иммунологических показателей.

Автором разработан ранее не используемый алгоритм иммунологического обследования пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом, позволяющий прояснить функции молекулы CD100 в их иммунной системе в сравнении со здоровыми донорами.

При обсуждении результатов исследования автором кратко суммированы предыдущие данные о возможном участии семафорина Sema4D в реакциях иммунной системы и процессах демиелинизации, а далее анализируются полученные в собственной работе результаты, оправданные и неоправданные ожидания автора. Подобный анализ в дальнейшем приводит к формированию иллюстративной схемы вовлечения молекулы Sema4D/CD100 и его рецептора CD72 в патогенез ремиттирующего рассеянного склероза. Обосновывается перспективность подобных исследований, новые данные последних лет о целесообразности применения моноклональных антител к данной молекуле для терапии аутоиммунных заболеваний нервной системы.

Рецензируемая диссертация представляет собой основательную исследовательскую работу и, несомненно, обладает научным и практическим значением. Результаты данной работы способствуют расширению и углублению представлений о патогенезе рассеянного склероза. Кроме того, полученные данные позволяют определить перспективы использования молекулы Sema4D/CD100 и его рецептора CD72, в качестве мишени для разработки новых средств для лечения рассеянного склероза.

По содержанию диссертация соответствует паспортам специальностей 14.01.11 – нервные болезни и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Автореферат по содержанию соответствует диссертации и специальностям 14.01.11 – нервные болезни и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология. Замечаний по оформлению автореферата нет.

Следует отметить, что исследование функции семафоринов в иммунной системе было поддержано Федеральной целевой программой Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» (проект № 12-П-4-1019) и грантом РФФИ (проект № 14-04-96007).

Объем проведенной автором научной работы следует признать достаточным. Особенностью работы можно считать сложность применения ее результатов в практическом здравоохранении на данном этапе, что можно объяснить фундаментальностью проводимого исследования и его новизной, приоткрывающей путь к дальнейшему изучению функции молекул семафоринов в иммунной системе при аутоиммунной патологии. В работе имеют места некоторые стилистические погрешности, однако существенных замечаний по работе нет.

При прочтении диссертации и автореферата возникли следующие замечание и вопросы.

Замечание:

1. В некоторых случаях данные, приведенные в таблице, дублируются в гистограммах (например, табл. 4.6 и рис. 4.5);

Вопросы:

1. Проводилось ли исследование экспрессии мембранной формы Sema4D/CD100 и sSema4D в другие временные промежутки, т.е. кроме 1 часа и 18 часов?
2. Почему активацию Т-клеток индуцировали только ФМА, а В-клеток ФМА с иономицином?
3. Можно ли использовать уровень растворимой формы Sema4D в качестве маркера прогрессирования демиелинизирующего процесса у больных рассеянным склерозом?
4. Исследование проводилось у пациентов, не принимающих препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС) при средней длительности заболевания 2,25 лет. Почему пациенты не принимали ПИТРС, известно, что чем раньше начнется лечение, тем оно эффективнее?
5. Почему для анализа выбраны пациенты с ремиттирующим течением заболевания, а не с первичнопрогрессирующим?

Заключение о соответствии диссертации критериям Положения о порядке присуждения ученых степеней

Диссертационная работа Данченко И.Ю. на тему «Оценка функции семафорина Sema4D/CD100 и его рецептора CD72 при ремиттирующем рассеянном склерозе», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии имени В.П. Первушина государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации Байдиной Татьяны Витальевны и доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника Лаборатории иммунорегуляции Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук Куклиной Елены Михайловны является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача неврологии и иммунологии – выявление новых аспектов иммунопатологии при ремиттирующем течении рассеянного склероза с использованием методов проточной цитометрии, иммуно-ферментного анализа, с сопоставлением клинических и иммунологических показателей у пациентов, не получавших иммуномодулирующую терапию.

Выводы, практические рекомендации, научные положения работы отражают изложенный в диссертационном исследовании материал.

Диссертация Данченко Ирины Юрьевны на тему «Оценка функции семафорина Sema4D/CD100 и его рецептора CD72 при ремиттирующем рассеянном склерозе» по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости соответствует пункту 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.11 – нервные болезни и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

«05» октября 2015г.

Профессор кафедры неврологии
с курсами нейрохирургии и медицинской генетики
ГБОУ ВПО "Башкирский государственный
медицинский университет" Министерства здравоохранения
Российской Федерации,

доктор медицинских наук

Клара Закиевна Бахтиярова

ГБОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Республика Башкортостан, 450000, г. Уфа, ул. Ленина д. 3;

тел.: 8 (347) 272-11-60;

веб-сайт: <http://bashgmu.ru>, адрес электронной почты: rectorat@bashgmu.ru

Подпись Бахтияровой К.З. заверяю:

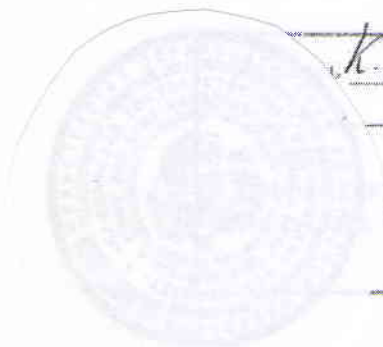
Начальник управления кадров

ГБОУ ВПО "Башкирский государственный
медицинский университет"

Министерства здравоохранения

Российской Федерации Люция Рафиловна Назмиева

Тел. 8(347)272-62-52



К.З. Бахтиярова

ректор ГБОУ ВПО БГМУ
России

подпись