

федеральное государственное автономное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
д.м.н., профессор



М.И. Секачева М.И. Секачева
«30» *апреля* 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Филимоновой Тамары Андреевны на тему **«Прогностическая значимость нейротрофических факторов и их рецепторов в формировании и прогрессировании диабетической полинейропатии»**, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.11 – нервные болезни

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ РЕЦЕНЗИРУЕМОЙ РАБОТЫ

Неуклонно растущая распространенность сахарного диабета и его осложнений обуславливает значительные фармакоэкономические затраты, высокие социальные потери и смертность населения. Наиболее частым осложнением сахарного диабета со стороны нервной системы является диабетическая полинейропатия (ДПН). Наличие бессимптомных форм ДПН и гетерогенный характер заболевания определяют необходимость раннего и более детального изучения патогенеза различных форм поражения периферической нервной системы при нарушениях углеводного обмена с целью разработки общедоступных методов ее своевременной диагностики и

определения приоритетных путей профилактики и лечения отдельных форм поражения.

Работа Т.А. Филимоновой направлена на углубление представлений о патогенезе полинейропатии при сахарном диабете и нарушении толерантности к глюкозе, разработку эффективных подходов для прогнозирования течения и исходов данных диабетических осложнений, выявление группы риска по клиническим, нейрофизиологическим и лабораторным показателям, что определяет фундаментальное научно-теоретическое и практическое значение.

СВЯЗЬ ТЕМЫ С ПЛАНАМИ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ОТРАСЛЕЙ НАУКИ И НАРОДНОГО ХОЗЯЙСТВА

Диссертационная работа Т.А.Филимоновой на тему: «Прогностическая значимость нейротрофических факторов и их рецепторов в формировании и прогрессировании диабетической полинейропатии» выполнена в соответствии с тематикой и планом научной деятельности в рамках комплексной темы НИР (номер государственной регистрации 115030310058) ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Представленные в диссертационном исследовании результаты, выводы и практические рекомендации обладают абсолютной новизной. Автором впервые изучены сывороточные концентрации рецепторов с тирозинкиназной активностью, специфичные для мозгового нейротрофического и васкулоэндотелиального факторов роста у пациентов с различными формами нарушения углеводного обмена. Впервые проведен корреляционный анализ с уровнями соответствующих нейротрофинов, клинической симптоматикой и

данными электронейромиографического исследования с учетом различных факторов. Автором предложено рассматривать повышение сывороточных уровней мозгового нейротрофического фактора, его специфического рецептора TrkB и васкулоэндотелиального фактора роста в качестве маркеров формирования неврологических осложнений при хронической гипергликемии. Доказана необходимость проведения комплекса диагностических мероприятий, в том числе предложенного лабораторного метода скрининга полинейропатии, у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе с целью назначения своевременного лечения. Разработан способ прогнозирования тяжелого течения диабетической полинейропатии по количественному содержанию рецептора TrkB и уровню гликированного гемоглобина в крови. Обоснована теоретическая значимость мозгового нейротрофического фактора и его высокоспецифичного рецептора в формировании нейропатической болевой симптоматики. Даны практические рекомендации по добавлению инсулина к терапии при декомпенсированном течении сахарного диабета второго типа.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Значимость результатов научно-исследовательского труда Т.А.Филимоновой оценивается высоко и имеет многоплановость направлений выхода в практику. В исследовании доказано, что у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе могут развиваться признаки полинейропатии, соответствующие диабетической, что свидетельствует о раннем повреждении нервных волокон при хронической гипергликемии вне зависимости от формы нарушения углеводного обмена и диктует необходимость проведения скрининговых диагностических мероприятий у пациентов данной категории. Разработанный в ходе исследования метод лабораторного скрининга субклинической стадии диабетической полинейропатии на основе определения усиленной экспрессии мозгового нейротрофина, его специфического рецептора

TrkB и фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке позволяет оптимизировать раннюю диагностику повреждения нервной системы у пациентов с нарушениями углеводного обмена.

По количественному уровню рецептора TrkB в сыворотке предложено оценивать степень повреждения рецепторного аппарата мозгового нейротрофина, прогнозировать скорость прогрессирования демиелинизации нервного волокна и развитие синдрома диабетической стопы.

Выделение дисфункции рецепторного аппарата мозгового нейротрофина в отдельное патогенетическое звено позволяет углубить представления о механизмах развития заболевания и объяснить неудачи клинических испытаний, связанных с экзогенным введением нейротрофинов для восстановления сенсомоторных функций при диабетической полинейропатии.

Доказанная в исследовании роль мозгового нейротрофического фактора и его рецептора в формировании нейропатической боли расширяет сведения о патофизиологии болевых синдромов и создает предпосылки для поиска возможностей управления нейропластическими процессами в качестве антиноцицептивного контроля.

Помимо мощного проангиогенного действия, в диссертационной работе определена высокая нейротрофическая значимость васкулоэндотелиального фактора роста. Повышенное количество свободно циркулирующего рецептора сосудистого фактора роста VEGFR2, согласно результатам исследования, способно усиливать эндотелиальную дисфункцию и прогрессирование аксонопатии путем захвата активного биолиганда в сыворотке.

В качестве улучшения нейротрофической поддержки нервной системы в работе рекомендована коррекция сахароснижающей терапии с достижением нормогликемии, использование инсулинотерапии в случаях декомпенсированного течения сахарного диабета 2-го типа, контроль массы тела, профилактика сосудистых осложнений. Полученные данные могут использоваться в разработке инновационных подходов к улучшению

нейропластических эффектов, восстановлению сенсомоторных функций при диабетической полинейропатии.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы проведенного исследования, а также выводы по нему представляют интерес для специалистов, занимающихся проблемами неврологических осложнений сахарного диабета (неврологов, эндокринологов, терапевтов, реабилитологов), а также являют собой основу для разработки инновационных методов лечения нейропатической боли и восстановления утраченных функций при диабетической полинейропатии путем управления нейропластическими процессами. Разработанный в ходе исследования метод ранней диагностики диабетической полинейропатии на основе иммуноферментного анализа может быть внедрен в практику лабораторной сети в качестве сертифицированного метода скрининга. Материалы диссертационной работы могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов при чтении лекций и проведении практических занятий для студентов и врачей по изучению вопросов диагностики и лечения диабетической полинейропатии.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЙ

Обоснованность научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждается последовательным применением методов научного познания наряду с использованием клинических, лабораторных, инструментальных, аналитических и статистического методов исследования. Автором изучен и структурирован большой объем актуальных данных отечественной и зарубежной литературы,

посвященных проблеме своевременной диагностики диабетической полинейропатии, роли нарушений нейропластических процессов в патогенезе заболевания. Определена степень разработанности темы, сформулирована научная гипотеза, согласно которой дисфункция рецепторов с тирозинкиназной активностью может являться независимым патогенетическим звеном диабетической полинейропатии, таким образом, автор находит объяснение прогрессированию заболевания при достаточном запасе факторов роста. Для подтверждения теоретических положений автором проведено комплексное исследование, целью и задачами которого является определение патогенетической роли и диагностической значимости нейротрофических факторов и рецепторов с тирозинкиназной активностью в развитии и прогрессировании диабетической полинейропатии. Полученные результаты обладают абсолютной новизной, не противоречат данным недавних экспериментальных и клинических исследований, представленных в независимых источниках по данной тематике. Заключение, выводы и практические рекомендации диссертации закономерно вытекают из результатов проведенного исследования, логично обоснованы и достоверны.

О достоверности полученных результатов свидетельствуют репрезентативный объем клинических наблюдений, использование в комплексном обследовании современных клинических, лабораторных, инструментальных методов диагностики и сертифицированного современного оборудования (электромиограф VigingQuest, Nicolet, США, стандартные наборы тест-систем для осуществления иммуноферментного анализа фирмы Cloud-Clone Corp, США). Были выбраны адекватные методы статистической обработки данных с тщательной проверкой справедливости гипотез, оценкой качества построенных математических моделей.

Автореферат в полной мере соответствует основным положениям диссертации. Он содержит обоснование актуальности исследования, научной новизны, практической значимости, основные результаты исследования и их обсуждение, выводы и практические рекомендации.

По теме диссертации опубликовано 22 печатные работы, в том числе 7 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, получен 1 патент на изобретение Российской Федерации и 1 приоритетная справка к патенту.

Представленная работа является законченным самостоятельно выполненным научным исследованием, актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость которого не вызывает сомнения. Принципиальных замечаний по работе нет.

При прочтении диссертационной работы возникли следующие уточняющие вопросы, которые показывают интерес к исследованию:

1. Каким образом мозговой нейротрофический фактор и его специфический рецептор влияют на развитие болевой симптоматики? Может ли улучшение нейротрофической поддержки спровоцировать развитие нейропатической боли?
2. Может ли предложенный метод скрининга диабетической полинейропатии использоваться в диагностике повреждения центральной нервной системы при сахарном диабете?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация «Прогностическая значимость нейротрофических факторов и их рецепторов в формировании и прогрессировании диабетической полинейропатии» Филимоновой Тамары Андреевны, представленная на соискание научной степени кандидата медицинских наук 14.01.11 – нервные болезни, выполненная под руководством профессора Каракуловой Юлии Владимировны, является самостоятельно выполненной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи неврологии по разработке системы комплексной диагностики и прогнозирования развития диабетической полинейропатии.

Диссертация соответствует требованиям, установленным п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Филимонова Тамара Андреевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.11 – нервные болезни.

Отзыв подготовлен заведующим кафедрой нервных болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), доктором медицинских наук, Даниловым Алексеем Борисовичем.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол от «05» апреля 2019 г. № 4)

Заведующий кафедрой нервных болезней
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),
доктор медицинских наук, профессор

А.Б. Данилов

119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2
8 (495) 609-14-00, rektorat@sechenov.ru

Подпись А.Б. Данилова заверяю

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
д.м.н., профессор



О.Н. Воскресенская