



**МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)**

Федеральное государственное бюджетное  
военное образовательное учреждение  
высшего образования  
«ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ИМЕНИ С.М.КИРОВА»

г. Санкт-Петербург,  
ул. Академика Лебедева, 6, 194044

« 29 » 03 2021 г.

рег.№5/16/ 291

**УТВЕРЖДАЮ**

Заместитель начальника  
Военно-медицинской академии  
имени С.М. Кирова  
по учебной и научной работе  
доктор медицинских наук профессор



Б.Н. Котив

**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической значимости диссертационной работы Макшакова Глеба Сергеевича «Оценка роли В-лимфоцитов и менингеального воспаления в развитии нейродегенерации и тяжести клинического течения рассеянного склероза» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

**Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.**

Представленное диссертационное исследование посвящено изучению проблемы патогенеза прогрессирования рассеянного склероза и роли В-лимфоцитов и лептоменингеального воспаления. Рассеянный склероз (РС) - распространенное хроническое воспалительное нейродегенеративное заболевание с высоким риском ранней инвалидизации, значительной клинической вариабельностью, сложностью терапевтических подходов. Согласно данным исследований, до 75% пациентов с ремиттирующим течением в конечном итоге перейдут в стадию вторичного прогрессирования. В связи с этим научный поиск причин прогрессирования является важной темой в изучении РС.

В настоящее время не вызывает сомнения, что В-клеточному звену иммунной системы также принадлежит ключевая роль в патогенезе РС и развитии нейродегенеративных изменений. У пациентов с РС определяется значимое увеличение интратекальной популяции В-лимфоцитов, представленных преимущественно CD27+ В-клетками памяти. Данные научных исследований в совокупности доказывают, что В-клетки, плазмбласты и плазматические клетки у пациентов с РС мигрируют в ЦНС,



активируются и персистируют в ней многие годы. Одним из механизмов персистирования являются лептоменингеальные фолликулоподобные структуры, связанные с демиелинизацией серого вещества и приводящие к развитию прогрессирующего неврологического дефицита.

Мультифакториальная полигенная природа РС, значительная вариабельность клинических и лучевых характеристик, сложность прогнозирования скорости прогрессирования болезни – все это обуславливает актуальность поиска оптимальных клинико-нейровизуализационных, клинико-генетических взаимосвязей и ассоциаций. Особое внимание уделяется соотношению процессов воспаления и нейродегенерации при РС, поскольку именно эти процессы определяют терапевтические мишени. Перспективным биомаркером прогрессирования заболевания и нейродегенеративных изменений в головной мозге считаются лептоменингеальные очаги постконтрастного усиления МР-сигнала, определяемые в импульсной последовательности FLAIR после введения парамагнитного контраста.

За последние годы сделан значительный шаг вперед в эффективном лечении ремиттирующих форм РС. Одним из важнейших участников патогенеза РС принято считать В-лимфоциты, которые вовлечены в развитие процессов воспаления и нейродегенерации. Препараты моноклональных антител, вызывающие разрушение В-лимфоцитов, являются одними из самых эффективных препаратов для лечения ремиттирующего РС, а также единственными препаратами с доказанной эффективностью для лечения первично-прогрессирующего РС. Вместе с тем, недостаточно изучена взаимосвязь периферического и интратекального воспаления, а также роль лептоменингеальных лимфоидных фолликулов и В-лимфоцитов в патогенезе нейродегенерации и тяжести воспалительного процесса при РС. Недостаточно изученным остается вопрос взаимосвязи В-лимфоцитов с лептоменингеальными очагами постконтрастного усиления МР-сигнала, необходимый для понимания патогенеза нейродегенеративного и воспалительного процессов в ЦНС.

Поэтому диссертационное исследование Макшакова Г.С., целью которого явилось определение распространенности, особенностей иммунопатогенеза лептоменингеального воспаления и его прогностической значимости в отношении нейродегенерации и прогрессирования инвалидизации при рассеянном склерозе.

**Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Работа Макшакова Г.С. характеризуется системным комплексным подходом к исследованию указанной темы. В представленной работе впервые в российской популяции пациентов с рассеянным склерозом данные были получены с применением стандартизированного протокола магнитно-резонансной томографии на томографе с напряженностью магнитного поля 3 Тесла. Это позволило выявить лептоменингеальные очаги постконтрастного



усиления МР-сигнала у 42% пациентов, что выше, чем в опубликованных данных международных исследований. Впервые в российской популяции получены и проанализированы с учетом характеристик болезни данные о встречаемости лептоменингеальных очагов контрастного усиления МР-сигнала. В ходе исследования определены ассоциации лептоменингеальных очагов постконтрастного усиления МР-сигнала с тяжестью инвалидизации. Также выявлена связь лептоменингеального воспаления с выраженностью нейродегенеративных изменений в белом и сером веществе головного мозга пациентов с РС. Впервые в российской популяции показаны взаимосвязи между наличием лептоменингеальных очагов контрастного усиления МР-сигнала и снижением количества субпопуляций переключенных В-лимфоцитов и В-лимфоцитов памяти в периферической крови, ассоциированных с повышением биомаркеров В-клеточного ответа в спинномозговой жидкости. В ходе проведенного проспективного исследования проанализирован риск прогрессирования инвалидизации у пациентов с лептоменингеальным воспалением, выявлены взаимосвязи с атрофией определенных структур подкорковых ганглиев.

Полученные результаты и выводы в полной мере отражают замысел и содержание проведенного исследования, что свидетельствует о высоком методологическом уровне выполненной работы.

**Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.**

Результаты представленной работы имеют высокую научно-практическую значимость. В работе подтверждена связь степени неврологического дефицита и атрофии структур головного мозга с лептоменингеальными очагами постконтрастного усиления МР-сигнала. Автором продемонстрированы данные, свидетельствующие о вовлечении В-лимфоцитов в патогенез лептоменингеального воспаления, а также о связи нейровизуализационного биомаркера – лептоменингеальных очагов постконтрастного усиления МР-сигнала с изменениями концентраций зрелых популяций В-лимфоцитов в периферической крови. Результаты исследования демонстрируют взаимосвязь лептоменингеальных очагов постконтрастного усиления МР-сигнала с риском нейродегенерации подкорковых структур головного мозга в течение 2 лет наблюдения. Полученные в результате исследования данные дополняют имеющиеся представления о патогенезе рассеянного склероза.

**Структура и содержание работы.**

Структура настоящей работы соответствует поставленным задачам.

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 118 страницах машинописного текста, содержит 12 таблиц, иллюстрирована 8 рисунками. Работа состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и списка литературы.



Список литературы включает 9 отечественных и 111 зарубежных источников.

Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы четко, поставленные задачи соответствуют цели и полностью соотносятся с использованными методами исследования и полученными результатами. Выводы логичны, соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации основаны на полученных выводах.

Содержание диссертационной работы Макшакова Глеба Сергеевича «Оценка роли В-лимфоцитов и менингеального воспаления в развитии нейродегенерации и тяжести клинического течения рассеянного склероза» полностью соответствует указанной на титульном листе специальности 14.01.11 – нервные болезни. Оформление работы соответствует требованиям ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Автореферат изложен на 24 страницах, доступно и полностью отражает основные результаты проведенного исследования.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.**

Методика определения лептоменингеальных очагов постконтрастного усиления МР-сигнала у пациентов с РС на МРТ внедрена в клиническую практику Городского центра рассеянного склероза Санкт-Петербурга при СПб ГБУЗ Городская клиническая больница №31, что подтверждается соответствующим актом внедрения. Основные положения диссертации включены в научную и педагогическую деятельность на кафедре неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова» Минздрава России.

Результаты исследования целесообразно использовать в работе неврологических отделений, специализированных центров по диагностике и лечению рассеянного склероза, а также в педагогической деятельности кафедр неврологического профиля медицинских ВУЗов.

#### **Замечания по диссертационной работе.**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

В ходе работы возникли вопросы, которые не снижают практического значения, а имеют дискуссионный характер:

1. Уточните, для верификации лептоменингеальных очагов введение контрастного вещества необходимо непосредственно перед выполнением импульсной последовательности FLAIR или выполняется отсроченное МР-сканирование?

2. Имеет ли предложенная методика выявления лептоменингеальных очагов преимущества перед нативной импульсной последовательностью двойной инверсии восстановления?

#### **Заключение по присуждению ученой степени.**

Диссертация Макшакова Глеба Сергеевича «Оценка роли В-лимфоцитов и менингеального воспаления в развитии нейродегенерации и тяжести клинического течения рассеянного склероза», представленная к



защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенной научно-практическое значение для развития неврологии – определение распространенности, особенностей иммунопатогенеза лептоменингеального воспаления и его прогностической значимости в отношении нейродегенерации и прогрессирования инвалидизации при рассеянном склерозе.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г., №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова» МО РФ, протокол заседания №24 от 23 марта 2021 года.

Врио начальника кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии доктор медицинских наук доцент

Цыган Николай Васильевич

Доцент кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии кандидат медицинских наук доцент

Скулябин Дмитрий Игоревич



ПОДЛИННОСТЬ ПОДПИСИ

ЗАВЕРЯЮ

Заместитель начальника отдела кадров  
Военно-медицинской академии

майор

П. Миличенко