

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.028.04, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 21.05.2024 г. №15

О присуждении Ситовской Дарье Александровне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Сравнительная морфофункциональная характеристика эпилептических очагов у взрослых и детей с фокальной кортикальной дисплазией височной доли головного мозга» по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия принята к защите 20.02.2024 г. (протокол заседания №11) диссертационным советом 21.1.028.04, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2. Приказ Минобрнауки России от 15.06.2023 г. № 1257/нк.

Соискатель Ситовская Дарья Александровна, 22.03.1992 года рождения.

В 2016 году соискатель окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работает врачом-патологоанатомом патологоанатомического отделения Университетской клиники Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в научно-исследовательской лаборатории патоморфологии нервной системы Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А.Л. Поленова – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на базе патологоанатомического отделения Университетской клиники Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор медицинских наук Забродская Юлия Михайловна, Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Референс-Центр иммуногистохимических, патоморфологических и лучевых методов исследований, заведующая центром-врач-патологоанатом.

Официальные оппоненты:

Чирский Вадим Семенович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра патологической анатомии, заведующий кафедрой;

Орлинская Наталья Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической анатомии, заведующая кафедрой

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), в своём положительном отзыве, подписанном Рыжовой Мариной Владимировной, доктором медицинских наук, заведующей патологоанатомическим отделением, указала, что диссертационное исследование не имеет принципиальных замечаний. Является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной для патологической анатомии задачи – изучение гистопротеомного профиля зоны эпилептического очага у детей и взрослых.

В отзыве Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации содержится 3 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы);

В отзыве официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Чирского Вадима Семеновича содержится 2 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы на все вопросы оппонента);

В отзыве официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Орлинской Натальи Юрьевны содержится 3 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получен аргументированный ответ на вопрос оппонента).

Соискатель имеет 79 (702/76) опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 28 (96/84) работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 2 (16/92) работы. В публикациях в полной мере отражены основные результаты диссертационного исследования. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Mild malformation of cortical development as a substrate for MRI-negative temporal epilepsy / S.M. Malyshev, V.G. Nezdorovina, Y.M. Zabrodskaya ... [D.A. Sitovskaya]... [et al.] // *Epilepsia*. – 2017. – Vol. 58. – Suppl. 5. – P.117.
2. Апоптоз клеток головного мозга в эпилептических очагах при фармакорезистентной височной эпилепсии / Т.В. Соколова, Ю.М. Забродская, Н.М. Парамонова ... [Д.А. Ситовская]... [и др.] // *Трансляционная медицина*. – 2017. – Т. 4. – № 6. – С. 22–33.
3. Редкое наблюдение фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с кортикальной микродисгенезией / Ю.М. Забродская, Д.А. Ситовская, С.М. Малышев [и др.] // *Клиническая и экспериментальная морфология*. – 2018. – Т. 26. – № 2. – С. 13–18.
4. Функциональный дисбаланс глутамат- и гамма-аминобутирической нейрональных систем в патогенезе очаговой фармакорезистентной эпилепсии у человека / Т.А. Сажина, Д.А. Ситовская, Ю.М. Забродская [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2019. – Т. 168. – № 10. – С. 519–522.
5. Частота и особенности эпилептического статуса при темпоральной и экстратемпоральной эпилепсии / Н.Е. Иванова, Г.В. Одинцова, С.В. Кравцова ... [Д.А. Ситовская]... [и др.] // *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова*. – 2019. – Т. 11. – № 4. – С. 30–36.
6. Structural findings in patients with pharmacoresistant temporal epilepsy after anterior temporal lobectomy with a history of status epilepticus / V. Bersnev, S. Kravtsova, T. Stepanova ... [D.A. Sitovskaya]... [et al.] // *Epilepsy & Behavior*. – 2019. – Vol. 101. – P. e106750.
7. Структурная гетерогенность эпилептических очагов при локальной фармакорезистентной эпилепсии / Д.А. Ситовская, Ю.М. Забродская, Т.В. Соколова [и др.] // *Архив патологии*. – 2020. – Т. 82. – № 6. – С. 5–15.
8. Экспрессия маркеров нейровоспаления и апоптоза в височной доле головного мозга у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией / А.Н. Литовченко, Ю.М. Забродская, Д.А. Ситовская [и др.] // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. – 2020. – Т. 57. – № 5. – С. 411–419.
9. Relationship between Neuroglial Apoptosis and Neuroinflammation in the Epileptic Focus of the Brain and in the Blood of Patients with Drug-Resistant Epilepsy / T.V. Sokolova, Y.M. Zabrodskaya, A.V. Litovchenko ... [D.A. Sitovskaya]... [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – Is. 20. – P. e12561.
10. Epileptic Focus in Drug-Resistant Epilepsy: Structure, Organization, and Pathophysiology / Yu.M. Zabrodskaya [et al.] // *Epilepsy – Seizures without Triggers*. – London, UK : IntechOpen, 2023. – P. e108395.
11. Гемимегалэнцефалия, ассоциированная с фармакорезистентной эпилепсией и редкой молекулярно-генетической альтерацией в гене СРА6: клинический случай / Д.А. Мурзаева, Д.А. Ситовская, К.А. Султыгова [и др.] // *Сеченовский вестник*. – 2022. – Т. 13. – № 2. – С. 4–11.

12.Expression of Cytoskeletal Proteins (GFAP, Vimentin), Proapoptotic Protein (Caspase-3) and Protective Protein (S100) in the Epileptic Focus in Adults and Children with Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy Associated with Focal Cortical Dysplasia / D. Sitovskaya; Y. Zabrodskaya; P. Parshakov [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – P. e14490.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

– кандидата медицинских наук Бахтина Артура Александровича, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ НМИЦО ФМБА России), заведующий патологоанатомическим отделением;

– кандидата медицинских наук Федотовой Елены Павловны, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины им. Д.Д. Лохова;

– кандидата медицинских наук Нездоровиной Викторнии Геннадьевны, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая нейрохирургическим отделением №2;

– кандидата медицинских наук Васильченко Натальи Олеговны, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская Мариинская больница», заведующая отделением неврологии №1.

В отзывах указано, что диссертационная работа Ситовской Д.А. является законченной научно-квалификационной работой, решающей актуальную научную задачу, имеющую существенное значение для развития медицины и патологической анатомии, в частности.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высокой научной компетентностью и большим практическим опытом в области патологической анатомии, наличием публикаций и схожих научных интересов в отношении патогенеза и патологической анатомии эпилепсии. Сотрудники ведущей организации и официальные оппоненты публикуют свои работы в ведущих отечественных и зарубежных научных изданиях.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция гетерогенности структурных изменений в эпилептическом очаге у взрослых и детей с фокальными кортикальными дисплазиями височной доли;

определены типовые изменения и патологические процессы в ткани мозга,

характерные для фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с фокальной кортикальной дисплазией;

выявлены морфофункциональные закономерности эволюции эпилептического очага;

доказана роль апоптоза олигодендроглиоцитов в эпилептогенезе;

введены новые подходы к диагностике повреждения ткани мозга у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, ассоциированной с фокальной кортикальной дисплазией.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана теория общности патогенеза фармакорезистентной эпилепсии при фокальных кортикальных дисплазиях как типового для всех возрастных групп;

применительно к проблематике диссертации результативно использовано комплексное морфологическое исследование ткани височной доли головного мозга с применением гистологического, гистохимического, иммуногистохимического, морфометрического, ультраструктурного методов исследования, а также вестерн-блоттинга;

изложены результаты комплексного патоморфологического исследования, в котором была проведена морфологическая оценка повреждения ткани височной доли головного мозга взрослых и детей с фармакорезистентной эпилепсией, ассоциированной с фокальной кортикальной дисплазией;

раскрыты морфологические черты гетерогенности структурных изменений в эпилептическом очаге у взрослых и детей с фармакорезистентной эпилепсией, ассоциированной с фокальной кортикальной дисплазией;

изучены фундаментальные аспекты клеточной гибели в зоне эпилептического очага;

обоснована закономерность динамического изменения гистопротеомного профиля эпилептического очага в зависимости от длительности заболевания с выделением периодов заболевания.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан и внедрен алгоритм определения стадии течения фармакорезистентной эпилепсии у взрослых и детей, что может быть использовано для разработки персонализированного подхода в выборе тактики лечения;

определены типовые морфологические изменения и патологические процессы в ткани мозга, характерные для фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с фокальной кортикальной дисплазией;

созданы методические рекомендации диагностики фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с фокальной кортикальной дисплазией, путем комплексной оценки изменений коры и белого вещества в зоне эпилептического очага;

представлены рекомендации по морфологической диагностике зоны эпилептического очага на операционном материале, а также для оценки радикальности хирургического лечения.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на достаточном объёме материала исследования с применением комплексной морфологической оценки и проведения клинко-морфологических корреляций. Статистический анализ проводился на достаточном объеме выборок с использованием современных и адекватных методов статистической обработки данных, что способствовало получению достоверных и обоснованных выводов;

теория построена на известных и вновь полученных проверяемых научных данных и согласуется с опубликованными результатами научных исследований;

идея базируется на анализе большого объёма литературы в области патологической анатомии, неврологии и нейрохирургии, собственных клинко-морфологических данных, а также на большой практической работе по диагностике фармакорезистентной эпилепсией, ассоциированной с фокальной кортикальной дисплазией;

использованы сравнение данных автора и данных, опубликованных ранее по рассматриваемой тематике;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, предоставленными в доступных литературных источниках по данной теме, в тех случаях, когда такое сравнение является обоснованным;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, современный и адекватный статистический анализ полученных результатов.

Личный вклад соискателя состоит в участии во всех этапах работы, в том числе в обосновании актуальности темы, формулировки цели, задач исследования, разработке дизайна исследования, в наборе и анализе морфологического материала, анализе клинических данных, включенных в исследование пациентов, создании и ведении базы данных, статистической обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций по выполненной работе, формулировании выводов диссертационного исследования, а также положений и практических рекомендаций, значимых как для науки, так и для клинической практики.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Ситовская Д.А. аргументированно ответила на все заданные в ходе заседания вопросы.

На заседании 21 мая 2024 г. диссертационный совет 21.1.028.04 принял решение присудить Ситовской Д.А. ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия за решение научной задачи: изучение морфо-функциональных изменений в коре и белом веществе височной доли головного мозга у взрослых и детей с фармакорезистентной эпилепсией, ассоциированной с фокальной кортикальной дисплазией, и выявление корреляции изменений полученных морфофункциональных показателей в эпилептическом очаге в зависимости от пола и возраста пациента, давности течения эпилепсии, имеющей значение как для медицинской науки в целом, так и для патологической анатомии в частности.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 5 докторов наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, участвовавших в заседании, из 18 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 14, против 0, недействительных бюллетеней 1.

Председатель
диссертационного совета 21.1.028.04
д.м.н., профессор



Вадим Альбертович Мазурок

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.028.04
д.м.н., профессор

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "Илья Наумович", written over the text of the secretary's name.

Илья Наумович Лейдерман

Дата оформления заключения: 21.05.2024 г.

М.П.