

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОПШОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Скрипченко Елены Юрьевны на диссертацию Шавурова Вадима Александровича «Клинико-патогенетическая диагностика нейровоспаления при наследственных экстрапирамидных заболеваниях», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 Неврология

### Актуальность темы исследования

Актуальность данного исследования обусловлена большой гетерогенностью группы наследственных экстрапирамидных заболеваний, дифференциально-диагностической особенностями которых является клиническая картина и поражение различных структур центральной нервной системы. Данные заболевания относят к группе орфанных. Частота их распространения менее 10 случаев на 100000 человек. Общим для данных заболеваний является неуклонное прогрессирование, что, в условиях отсутствия патогенетического лечения, быстро приводит к наступлению глубокой инвалидизации.

Изучение процессов нейровоспаления в центральной нервной системе у пациентов с наследственными экстрапирамидными заболеваниями поможет уточнить патогенез активации иммунной системы при генетически запрограммированной гибели нейронов и определить патологические каскады, возникающие на фоне нейродегенеративного процесса. Известно, что нейроглия может синтезировать провоспалительные цитокины в ответ на гибель функциональных нейронов головного мозга, запуская таким образом неспецифическую иммунную реакцию. Нейрофизиологические аспекты развития нейровоспаления в структурах головного мозга при наследственных экстрапирамидных заболеваниях в настоящее время изучены недостаточно.

Изучение процесса нейровоспаления в структурах головного мозга неинвазивными методами является приоритетным научным направлением. В представленной диссертационной работе изучены факторы, способствующие развитию нейровоспаления при наследственных экстрапирамидных заболеваниях, позволяющие уточнить патогенез нейродегенеративного процесса

и определить диагностические критерии на основании комплексного клинико-лабораторного и нейроофтальмологического исследования.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверности**

Диссертационная работа основана на результатах исследования с достаточным количеством обследованных пациентов, индивидуально подобранными современными клиническими, лабораторными и инструментальными методиками. Было обследовано 60 пациентов с наследственными экстрапирамидными заболеваниями, среди диагнозов были: болезнь Гентингтона, эссенциальный тремор, болезнь Паркинсона, торсионная дистония.

Критерии включения в исследование как для пациентов основной группы, так и группы сравнения: возраст 18-80 лет и наличие подтвержденного диагноза молекулярно-генетическим исследованием. В соответствии с целью и задачами все пациенты были осмотрены, в том числе неврологически, объем лабораторного обследования включал определение концентраций провоспалительных цитокинов, белков апоптоза, нейротрофических факторов. Методом оптической когерентной томографии были произведены исследования сетчатки и зрительного нерва. Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, вносились в индивидуальные регистрационные карты, в электронную базу данных программы Microsoft Excel 2010. Для проведения статистической обработки результатов использовалась программа STATISTICA for Windows (StatSoft Inc, версия 10 – США).

Выводы, полученные при анализе исследуемых данных, обсуждение, заключение и практические рекомендации, представленные автором, логично вытекают из сути работы, полностью объективны, обоснованы, подтверждаются положениями, выносимыми на защиту, и имеют практическое значение.

По теме диссертационной работы было опубликовано 11 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной

комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Результаты диссертационной работы, имеющие научно-практическое значение, используются в лечебно-диагностическом процессе на неврологических отделениях ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», внедрены в учебный процесс кафедры неврологии имени академика С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» МЗ РФ.

### **Научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость**

Доказано наличие процесса воспаления в структурах головного мозга у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями при проведении комплексного клинико-неврологического, нейроофтальмологического и лабораторного исследования с определением концентрации белков воспаления, апоптоза, глиального нейротрофического фактора и нейротрофического фактора головного мозга.

Установлено, что у пациентов с наследственными экстрапирамидными заболеваниями возникает воспаление в структурах головного мозга, которое проявляется повышенным синтезом глиального нейротрофического фактора, увеличением концентрации фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-1 и интерлейкина-6 на фоне повышенной концентрации белков апоптоза (p53 и Bcl2) и сниженной концентрации нейротрофического фактора головного мозга. Изучение данных изменений позволило уточнить один из патологических каскадов развития и поддержания нейровоспаления, который связан с активацией белков апоптоза и изменениями в нейротрофической регуляции.

Установлено наличие изменений сетчатки глазного яблока у пациентов с наследственными экстрапирамидными заболеваниями старше 60 лет в виде снижения показателей толщины слоя ганглионарных клеток сетчатки, толщины сетчатки в макулярной зоне и толщины нервных волокон с помощью метода оптической когерентной томографии.

Выявлена взаимосвязь между уровнем концентрации глиального нейротрофического фактора и концентрацией белков воспаления (фактора некроза опухолей- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6) и белков апоптоза (p53 и Bcl2), что указывает на активность глиальных нейронов на фоне нейродегенеративного процесса и позволяет рассматривать повышенный синтез глиального нейротрофического фактора и белков воспаления в качестве диагностических критериев нейровоспаления при наследственных экстрапирамидных заболеваниях. Разработанный алгоритм формирования процесса нейровоспаления у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями с учетом выявленных патогенетических механизмов, может быть использован для проведения корректирующей терапии.

#### **Общая оценка структуры, оформления и содержания работы**

Диссертационная работа В.А. Шавурова оформлена в традиционном стиле, изложена на 134 страницах машинописного текста и содержит все необходимые разделы (введение, три главы, включающие результаты собственных исследований, глава с обсуждением полученных результатов, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы, включающей 217 источников, из них 120 отечественных и 97 зарубежных, приложения). Работа содержит 12 таблиц и иллюстрирована 36 рисунками.

Убедительно и четко изложена актуальность темы, научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

Цель и задачи работы соответствуют направлению исследования. Степень разработанности темы, основные положения, выносимые на защиту, не вызывают сомнения.

Все главы диссертационного исследования изложены логично, в полном объеме. Обзор литературы содержит современные данные по изучаемой проблеме отечественных и зарубежных ученых, работающих в данном направлении. Представленный материал изложен ясно и логично. Результаты

проведенного исследования представлены рисунками и таблицами, что облегчает восприятие и понимание материала.

Диссертация оформлена согласно требованиям ВАК, принципиальных замечаний по содержанию, оформления диссертации и автореферата нет.

Работа написана хорошим литературным языком, имеются единичные опечатки и неточности, которые не снижают ценности выполненного научного исследования и не носят принципиального характера.

При прочтении материалов диссертации возник ряд вопросов, имеющих дискуссионный характер:

1. Было ли у пациентов указание на доказанную триггерную роль инфекционного процесса, который бы запускал и поддерживал нейровоспаление? И анализировался ли Вами преморбидный фон данных пациентов?

2. Какие диагностически значимые параметры толщины слоя ганглионарных клеток сетчатки, толщины сетчатки в макулярной зоне и толщины нервных волокон отличают норму от патологии?

3. Были ли в ходе Вашей работе выявлены дифференциально-диагностические находки, полученные при рутинном офтальмологическом обследовании?

### **Заключение**

Представленная к защите диссертационная работа на тему: «Клинико-патогенетическая диагностика нейровоспаления при наследственных экстрапирамидных заболеваниях» Шавурова Вадима Александровича соответствует ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 Неврология, является самостоятельной, законченной, научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования содержится решение актуальной задачи – улучшение диагностики процесса нейровоспаления в структурах головного мозга при наследственных экстрапирамидных заболеваниях.

Представленная диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости

результатов соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присвоения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.12.2013 года (с изменениями от 26.10. 2023 № 1786), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Вадим Александрович Шавуров заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 Неврология.

Совместных публикаций с диссертантом и научным руководителем не имею. Согласие на обработку персональных данных подтверждаю.

**Официальный оппонент:**

заведующий научно-исследовательским отделом нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» Российской Федерации

доктор медицинских наук, доцент

Е.Ю. Скрипченко

Тел. +7 911 255 85 98

Эл.почта: wwave@yandex.ru

Подпись Скрипченко Е.Ю. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» Российской Федерации

кандидат медицинских наук, доцент



21.05.24

В.М. Волжанин

**Адрес учреждения**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» Российской Федерации

197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9

Тел.: 8 (812) 234-17-71 Эл.почта: niidi@niidi.ru

22.05.24