

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель начальника
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская
академия имени С.М. Кирова» МО РФ
по научной работе

доктор медицинских наук, доцент
Ивченко Евгений Викторович



2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Москаленко Анны Николаевны: «Изменения черной субстанции при болезни Паркинсона: клинико-нейровизуализационное исследование», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. – Неврология.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из ведущих по распространенности и социальной значимости нейродегенеративных заболеваний ЦНС. Широкий возрастной диапазон пациентов, страдающих данной патологией, а также неуклонно прогрессирующее течение БП, приводящее, в конечном счете, к инвалидизации и смертности населения, свидетельствуют о важности современных направлений в разработке и внедрении в практику биомаркеров, позволяющих диагностировать заболевание на ранних стадиях и изучить естественное течение патологического процесса для более глубокого его понимания с целью разработки превентивных методов лечения. В настоящее время, помимо

широко известной теории патогенеза БП, основанной на клеточных механизмах развития нейродегенерации вследствие мисфолдинга белка альфа-синуклеина, была предложена альтернативная модель клеточной гибели дофаминовых рецепторов, основанная на одном из кардинальных гистопатологических признаках БП: накопление железа и внутри/внеклеточного пигмента нейромеланина (НМ) в черной субстанции (ЧС). Показана информативность нейровизуализационных методик для косвенной оценки содержания данных элементов в составе ЧС.

Одна из них основывается на режиме SWI (изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости), с помощью которого в ЧС были визуализированы области с высоким содержанием дофаминергических нейронов и низкой концентрацией железа – нигросомы. Другая методика, основанная на парамагнитных свойствах комплекса НМ-железо, позволяет косвенно оценить содержание НМ в дофаминергических нейронах ЧС. Данный метод получил название нейромеланин-чувствительной МРТ (НМ-МРТ). К третьей методике относится уже зарекомендовавшая себя транскраниальная сонография (ТКС), позволяющая визуализировать эхоструктурные изменения ЧС при БП, в основе которых, предположительно, лежит накопление железа и/или активация микроглии.

Несмотря на перспективность данных методик в диагностике БП, результаты опубликованных работ, посвященных МР-маркерам нейродегенеративного процесса, противоречивы. Роль МР-методик в дифференциальной диагностике БП с заболеваниями из группы атипичного паркинсонизма и фенотипически сходного заболевания – эссенциального тремора также требует уточнения. Кроме того, особый интерес представляет сопоставление полученных данных при использовании трех разных методик для более детального изучения нейродегенеративного процесса, приводящего к гибели дофаминергических нейронов. С этой же целью необходимо провести клинико-нейровизуализационный анализ БП, включающий в себя влияние пола и возраста пациентов, длительности и тяжести клинических проявлений заболевания в двигательной и немоторной сферах на выраженность выявляемых изменений ЧС. Еще одним важным аспектом является внедрение методик в клиническую практику.

Таким образом, диссертационная работа Москаленко Анны Николаевны, в которой проводилась комплексная оценка структурных изменений ЧС при БП и

фенотипически сходных нейродегенеративных заболеваниях, определение дифференциально-диагностической ценности нейровизуализационных методик, а также анализ воспроизводимости МР-маркеров нейродегенеративного процесса для оценки возможности их более широкого применения на практике, является актуальной и современной.

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

Впервые на российской выборке пациентов с БП были определены два взаимосвязанных нейровизуализационных МР-паттерна изменения ЧС – отсутствие визуализации нигросомы-1 в режиме SWI и уменьшение площади нейромеланин-зависимого контраста в режиме T1. Продемонстрирована высокая диагностическая значимость данных методик в дифференцировании БП от нормы (чувствительность и специфичность первого биомаркера составили 88,9% и 95%, второго – 93,3% и 77,8%, соответственно).

Также была показана информативность изученных МР-маркеров в дифференциальной диагностике БП и эссенциального тремора (ЭТ). Данная выборка пациентов (42 пациента с ЭТ и 90 пациентов с БП) является крупнейшей среди представленных в существующих публикациях.

Диссертантом впервые на российской выборке больных был проведен детальный анализ взаимосвязи между нейровизуализационными характеристиками ЧС и клинической картиной заболевания, по результатам которого была продемонстрирована возможность применения данных методик для отслеживания патологического процесса во времени.

Показаны определенные соответствия нейровизуализационных изменений ЧС, полученных с помощью различных методик, что позволило косвенно оценить характер патологических событий, сопровождающих нейродегенеративный процесс в среднем мозге при БП. Настоящее исследование является вторым в мире и наиболее детализированным.

Автором было показано, что на качественный анализ состояния нигросом не влияет профессиональный опыт специалиста лучевой диагностики. Наряду с этим, была продемонстрирована высокая воспроизводимость нейровизуализационных

данных при использовании одного утвержденного протокола на разных МР-аппаратах одного производителя.

ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Комбинированное нейровизуализационное исследование, направленное на выявление структурных изменений ЧС, показало высокую информативность в диагностике БП, а также в дифференцировании данной патологии с фенотипически сходным заболеванием – ЭТ. Использование предложенных МР-методик позволит снизить показатель ошибочной диагностики и улучшить эффективность имеющихся клинических критериев БП. В ходе проведения исследования также был показан возможный потенциал визуализации нигросом для идентификации лиц с ЭТ, имеющим высокий риск трансформации в БП, что представляет научный интерес и может стать основой для дальнейших фундаментальных поисковых исследований.

Предложенный единый МР-протокол благодаря выявленной высокой воспроизводимости нейровизуализационных данных при использовании разных высокопольных МР-аппаратов одного производителя позволяет рекомендовать широкое использование изученных нейровизуализационных методик в различных медицинских учреждениях, имеющих данное оборудование.

СВЯЗЬ С ПЛАНОМ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ, В РАМКАХ КОТОРОЙ ВЫПОЛНЕНА ДИССЕРТАЦИЯ

Диссертационная работа Москаленко Анны Николаевны выполнена в соответствии с планом научных исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» в рамках тем научно-исследовательских работ № АААА-А20-120110390022-1.

СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, содержит 31 таблицу и 28 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения,

выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 7 отечественных и 203 зарубежных источника литературы, а также 5 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

Положения, выносимые на защиту, обоснованы, а выводы соответствуют задачам диссертационного исследования. Оформление диссертации соответствует установленным требованиям. Автореферат изложен четко, структурирован, его содержание соответствует основным положениям диссертации.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством обследованных пациентов, грамотно разработанным дизайном исследования и строгим соблюдением критериев включения/невключения пациентов в исследование, а также критериев исключения пациентов из исследования, использованием современных методов обследования, адекватной статистической обработкой полученных данных. Положения, выносимые на защиту, обоснованы, а выводы соответствуют задачам диссертационного исследования.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Результаты диссертационного исследования Москаленко А.Н. могут быть использованы как в работе практикующих неврологов, так и при проведении дальнейших научно-исследовательских работ. Материалы диссертационной работы могут применяться в образовательной деятельности в системе высшего и дополнительного профессионального образования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Научные результаты, представленные в диссертационной работе, получены диссертантом на базе 5 неврологического и консультативно-диагностического отделений, отдела лучевой диагностики и лаборатории ультразвуковых исследований ФГБНУ НЦН. Автору принадлежит определяющая роль в постановке цели и задач, разработке и выполнении протокола исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Автор принял непосредственное участие в

оптимизации протокола для нейромеланин-чувствительной МРТ, провел набор пациентов по исследуемым нозологиям, выполнил сбор анамнестических сведений, провел клиничко-неврологический осмотр, тестирование по международным стандартизированным шкалам, выполнил структуризацию, обработку и статистический анализ полученных результатов. Автором проанализированы преимущественно зарубежные источники литературы, подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

ЗАМЕЧАНИЯ И ВОПРОСЫ

К замечаниям, не снижающим общую положительную оценку диссертационной работы, можно отнести крайне малое количество отечественных публикаций по рассматриваемой теме.

Для обсуждения автору предлагаются следующие вопросы:

1. Какой из изучаемых Вами в работе методов МРТ является наиболее перспективным с точки зрения внедрения в рутинную клиническую практику?
2. Какие методики МРТ позволяют дифференцировать БП от атипичного паркинсонизма?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Москаленко Анны Николаевны «Изменения черной субстанции при болезни Паркинсона: клиничко-нейровизуализационное исследование», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. – Неврология, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – уточнена дифференциально-диагностическая и прогностическая информативность нейровизуализационных методик, а также проведено комплексное клиничко-нейровизуализационное исследование черной субстанции, что в совокупности позволяет повысить точность диагностики БП, дифференцировать данное заболевание от фенотипически сходной патологии ЦНС – ЭТ, косвенно оценить патологический процесс в среднем мозге при нейродегенеративных заболеваниях ЦНС.

Диссертация Москаленко Анны Николаевны по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г., №426 от 20.03.2021 г., №1539 от 11.09.2021 г., №1690 от 26.09.2022, №101 от 26.01.2023, №415 от 18.03.2023), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Москаленко А.Н. достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. – Неврология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Москаленко Анны Николаевны обсужден и одобрен на совместном заседании сотрудников кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, протокол заседания №10 от 31 октября 2023 г.

Отзыв направляется в диссертационный совет 24.1.186.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр неврологии».

Начальник кафедры нервных болезней
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова» МО РФ,
доктор медицинских наук професс.

Литвиненко Игорь Вячеславович

Даю согласие на сбор, обработку и
хранение персональных данных

Литвиненко Игорь Вячеславович

Подписи начальника кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, доктора медицинских наук, профессора Литвиненко И.В. «ЗАВЕРЯЮ»

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ
Почтовый адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж
Телефон: +7 (812) 667-71-18
Веб-сайт: <http://www.vmeda.mil.ru>
e-mail: vmeda-nio@mil.ru

