



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России)

ОГРН:1027739375080; ИНН/КПП:7710103758/771001001

№ 824/6-24

« 08 » апреля 2024 г.

УТВЕРЖДАЮ

Директор

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко»

Минздрава России

академик РАН

Д.Ю. Усачев



« 08 » апреля 2024 г.

ОТЗЫВ ведущей организации

– федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Ситовской Дарьи Александровны на тему «Сравнительная морфофункциональная характеристика эпилептических очагов у взрослых и детей с фокальной кортикальной дисплазией височной доли головного мозга», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия

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

Эпилепсия – одно из самых распространенных серьезных расстройств головного мозга и, вероятно, одна из самых социально значимых медицинских проблем. По данным литературы, от 7% до 11% всего населения планеты

однократно переносили эпилептический приступ, а 20% однократно имели в анамнезе единичный судорожный приступ, подозрительный на эпилепсию и требующий соответствующей дифференциальной диагностики. Известно, что 70–80% эпилепсий при правильном лечении имеют благоприятный прогноз.

До сих пор не существует патогенетического лечения эпилепсии и нет возможности предотвратить развитие данной патологии. Примерно 40% эпилепсий являются фармакорезистентными эпилепсиями (ФРЭ), к ним относят случаи, при которых невозможно достичь контроля над приступами при применении 2–3 антиэпилептических препаратов на фоне высоких доз.

В последние годы увеличилось количество больных с ФРЭ, направляемых на хирургическое лечение. Однако, положительный результат регистрируется только у 50–70% пациентов, при этом у 20% больных хирургическое лечение приносит лишь незначительное улучшение, а в 10% случаев отмечается полное отсутствие эффекта от операции. Стоит отметить, что лишь 20% людей с ФРЭ имеют показания к нейрохирургическому лечению, у остальных пациентов заболевание приобретает прогрессирующий характер, приводящий к когнитивным дефектам, глубокой инвалидности и социальной дезадаптации.

Наиболее частым структурным субстратом ФРЭ является фокальная кортикальная дисплазия (ФКД). ФКД являются разновидностью нарушения развития коры головного мозга в результате аномальной пролиферации нейронов и глии вследствие нарушения нейрональной миграции и патологии постмиграционного развития. Они характеризуются нарушением формирования слоев коры больших полушарий (дисламинацией), наличием диспластичных клеток (дисморфных нейронов и баллонных клеток), гетеротопией нейронов и пр. Нередко ФКД верифицируется только на этапе патоморфологического исследования резецированной части головного мозга, что затрудняет предоперационную диагностику и ведение пациента.

Сложность диагностики эпилепсии, недостаточные знания о причинах полиморфизма приступов, трансформации одних эпилепсий в другие влекут за собой неправильную тактику лечения (сообщение Комиссии Международной

Противоэпилептической Лиги (МПЭЛ), 2004). Широкий спектр современных патоморфологических методов (иммуногистохимии, молекулярной генетики, иммунобиологических методов) дают возможность проводить морфофункциональный анализ состояния нервной ткани.

Изучение патоморфогенеза эпилепсии необходимо для развития теоретических и методологических подходов в нейрохирургии. Однако, несмотря на большое количество публикаций и значительную проработку проблемы, вопросы по морфофункциональному состоянию тканей при эпилепсии изучены недостаточно.

Таким образом, выполненное Ситовской Д.А. диссертационное исследование решает актуальную научно-практическую задачу.

Новизна исследования, полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Ситовской Д.А. получены новые данные на основании комплексного сравнительного анализа операционного материала с использованием гистологических, ультраструктурных, морфометрических и иммуногистохимических исследований и метода вестерн-блотинга, получены новые представления о патогенезе фармакорезистентной эпилепсии у детей и взрослых с фокальной кортикальной дисплазией.

Автор впервые предложил концепцию структурной гетерогенности эпилептического очага при фармакорезистентной эпилепсии, а также продемонстрировал роль апоптоза олигодендроглиоцитов в эпилептогенезе.

Автор оценил и доказал возрастные особенности экспрессии апоптотических, протекторных белков и белков цитоскелета эпилептического очага в коре и белом веществе при фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с фокальной кортикальной дисплазией.

Принципиально новым стала впервые выявленная закономерность динамического изменения гистопротеомного профиля эпилептического очага в зависимости от длительности процесса с выделением периодов заболевания. Автор

показал, что в первые 5 лет от начала заболевания наблюдается временное компенсаторное увеличение экспрессии цитоскелетных и протекторных белков с дальнейшим последовательным снижением в начале виментина, а затем глиального фибриллярного кислого белка, что в совокупности свидетельствует о декомпенсации адаптационно-реактивных процессов в эпилептическом очаге. Дальнейшее сопоставление выявленных изменений с исходами хирургического лечения ФРЭ может послужить ориентиром в новой стратегии персонализированного лечения ФКД-ассоциированной ФРЭ.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Научная ценность исследования, выполненного Ситовской Д.А., определяется комплексным подходом к изучаемой проблеме, включающим формирование двух возрастных групп пациентов: детей и взрослых с ФКД-ассоциированной ФРЭ, что позволяет рассматривать патогенез фармакорезистентной эпилепсии при фокальных кортикальных дисплазиях как общий для всех возрастных групп.

Выполненная работа и сформулированная в ней новая концепция гетерогенности структурных изменений в эпилептическом очаге расширяет современные представления о морфо-патогенезе фармакорезистентной эпилепсии при фокальных кортикальных дисплазиях, что обуславливает необходимость комплексной оценки изменений коры и белого вещества в зоне эпилептического очага.

Автором определены типовые морфологические изменения и патологические процессы в ткани мозга, характерные для фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с фокальной кортикальной дисплазией, а также выявлены морфофункциональные закономерности эволюции эпилептического очага.

Продемонстрированная автором сопряженность выраженности апоптоза с патологической электрофизиологической активностью позволяет достоверно

выявить эпилептический очаг на операционном материале, а также оценить радикальность хирургического лечения.

Соискатель сформулировал определение стадии течения фармакорезистентной эпилепсии у взрослых и детей, что может быть использовано для разработки персонализированного подхода в выборе тактики лечения.

Использованные при выполнении диссертационной работы подходы к диагностике просты и могут применяться как в рамках научных исследований, так и в практическом здравоохранении.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные положения диссертационной работы, её результаты и выводы могут быть рекомендованы для внедрения в работу медицинских учреждений, в которых проводится обследование и лечение пациентов с эпилепсией.

Целесообразно включить положения и выводы диссертационной работы в соответствующие разделы основной профессиональной образовательной программы высшего образования – подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «патологическая анатомия», «неврология» и «нейрохирургия»; в учебные планы циклов профессиональной переподготовки специалистов и циклов повышения квалификации врачей нейрохирургов.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Поставленные автором задачи диссертационной работы выполнены в полном объёме, цель исследования достигнута. Сформулированные научные положения и выводы основаны на достаточном количестве обследованных пациентов с ФКД-ассоциированной ФРЭ с использованием современных методологических подходов и методов, корректных критериев статистической обработки. Выносимые на защиту положения в полной мере подтверждаются полученными результатами исследования.

Достоверность полученных автором результатов основана на использовании достаточных по объёму когорт пациентов. Автор чётко сформулировал критерии включения и не включения в исследование. В работе использовались современные методы морфологического и иммунобиологического исследования. В процессе статистического анализа использовались современные наиболее надёжные непараметрические процедуры статистического оценивания и проверки статистической значимости наблюдаемых эффектов.

Структура диссертации, соответствие автореферата и полнота изложения основных результатов диссертации в опубликованных научных работах

Диссертационное исследование оформлено в традиционном стиле, демонстрирует способность автора к анализу литературы и собственных результатов. Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы собственных результатов, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и списка литературы. Текст иллюстрирован 19 рисунками и 17 таблицами. Библиографический указатель включает 194 источника, из них 19 отечественных и 175 зарубежных авторов.

Цель исследования поставлена ясно, задачи для её решения сформулированы корректно. Объем материала и использованные во всех разделах методы достаточны для реализации поставленных задач и получения достоверных результатов.

Выводы и практические рекомендации логичны, обоснованы, следуют из содержания представленных результатов и полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Текст диссертации отличается логичностью и последовательностью изложения, написан хорошим литературным языком, полноценно передаёт содержание работы.

Автореферат соответствует основным положениям, изложенным в работе, и отвечает действующим требованиям, предъявляемым к оформлению. В нем в полной мере отражены актуальность, цель и задачи, результаты исследования, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, выводы работы.

По теме диссертации опубликовано 28 печатных работ, из них 2 статьи – в научных рецензируемых изданиях, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки России, опубликована 1 глава в монографии. Опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертационного исследования.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний к основным разделам диссертации и автореферата, и изложенным в них положениям нет. Есть замечание дискуссионного характера.

1. Разные взгляды патологов и нейрохирургов на методы оценки границы хирургической резекции эпилептического очага.

2. Разница в терминологии между разными патологическими школами.

3. На текущем этапе не найдены достоверные корреляции между морфологическими особенностями в эпилептическом очаге, клинической картиной и прогнозом.

Указанные выше вопросы носят дискуссионный характер и не сказываются на общей высокой положительной оценке выполненной диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Ситовской Дарьи Александровны на тему «Сравнительная морфофункциональная характеристика эпилептических очагов у взрослых и детей с фокальной кортикальной дисплазией височной доли головного мозга», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая

задача – изучение гистопротеомного профиля зоны эпилептического очага у детей и взрослых, которая имеет существенное значение для патологической анатомии, и полностью соответствует критериям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в ред. от 26.10.2023 г.), а её автор, Ситовская Д.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия.

Отзыв на диссертационную работу обсужден и одобрен на совместном расширенном заседании проблемных комиссий «Детская нейрохирургия» и «Биология и комплексное лечение внутримозговых опухолей» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России от 02.04.2024, протокол № 1/24.

Заведующий патологоанатомическим отделением
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
доктор медицинских наук
(3.1.10. Нейрохирургия,
3.3.2. Патологическая анатомия)

Рыжова Марина Владимировна

«03» апреля 2024 г.

Подпись д.м.н. Рыжовой М.В. заверяю.

Данилов Глеб Валерьевич

Ученый секретарь
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
кандидат медицинских наук

