

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, доцента
Орлинской Натальи Юрьевны
на диссертационную работу Ситовской Дарьи Александровны
«Сравнительная морфофункциональная характеристика эпилептических
очагов у взрослых и детей с фокальной кортикальной дисплазией височной
доли головного мозга»,
представленную к защите на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия

Актуальность темы диссертационного исследования

Эпилепсия является древнейшим из известных и одним из наиболее распространенных расстройств головного мозга и представляет одну из самых важных медицинских проблем с высокой социальной значимостью. Известно, что до 11% всего населения планеты пережили приступ, подозрительный на эпилептический, хотя бы однажды. Более того, известно, что 70–80% случаев эпилепсии при правильном лечении имеют благоприятный прогноз. В случаях, когда контроль над приступами невозможно достичь даже при использовании 2–3 антиэпилептических препаратов в высоких дозах, состояние пациента трактуется как фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ), требующая хирургического вмешательства, которое оказывает положительный эффект только у 50–70% пациентов. У 20% больных наблюдается незначительное улучшение, а в 10% случаев операция не приводит к положительному результату. Важно отметить, что только 20% людей с фокальными эпилепсиями (ФРЭ) подходят для нейрохирургического лечения, в то время как у других пациентов заболевание продолжает прогрессировать, вызывая когнитивные дефекты, глубокую инвалидность и социальную дезадаптацию.

Самым распространенным структурным субстратом ФРЭ является фокальная кортикальная дисплазия (ФКД), возникающая в результате

аномальной пролиферации нейронов и глии, что нарушает нормальное развитие коры головного мозга. Часто ФКД обнаруживают только при патологоанатомическом исследовании удаленной части головного мозга, что затрудняет предоперационную диагностику и лечение пациентов.

Изучение патоморфогенеза эпилепсии играет важную роль в разработке теоретических и методологических подходов в нейрохирургии, поскольку сложность диагностики эпилепсии, недостаток понимания причин многообразия приступов и переходов от одного типа эпилепсии к другому приводят к неправильной тактике лечения. Применение различных современных патоморфологических методов (иммуногистохимия, молекулярная генетика, иммунобиология) позволяет проводить анализ состояния нервной ткани. Таким образом, проведенное диссертационное исследование Ситовской Д.А. решает актуальную научно-практическую проблему.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов диссертации

Достоверность полученных в ходе выполнения диссертационного исследования данных не вызывает сомнений, автором использован достаточный объем клинического и аутопсийного материала, включающий биоптаты ткани мозга от 60 пациентов (30 – взрослой группы, 30 – детской группы) с ФРЭ, а также 30 пациентов, умерших вследствие иных заболеваний без неврологических расстройств, вошедших в группу сравнения (15 – взрослой группы, 15 – детской группы). Используются классические рутинные и гистохимические окраски гистологических срезов, а также иммуногистохимическое исследование с применением широкой панели антител, достаточной для решения сформулированных задач и достижения цели исследования. Применены современные гистоморфометрические и иммуногистоморфометрические методики, позволившие объективизировать полученные морфологические данные с последующей полноценной

статистической обработкой.

Комплексный подход к изучению морфологических изменений нервной ткани в зоне эпилептического очага, использование современных морфологических методов исследования позволили автору представить её объективную патоморфологическую характеристику при фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с фокальной кортикальной дисплазией.

Таким образом, выбранные методические подходы соответствуют поставленным цели и задачам диссертационного исследования и позволяют автору сформулировать основные научные положения и выводы, объективность и достоверность которых очевидна.

Новизна исследования, полученных результатов и выводов диссертации

В процессе научного исследования Ситовской Д.А. проведён комплексный сравнительный анализ операционного материала с использованием различных методов исследования, таких как гистологические, ультраструктурные, морфометрические и иммуногистохимические исследования, а также метод вестерн-блотинга. Это позволило получить новые данные и сформулировать новые представления о патогенезе фармакорезистентной эпилепсии у детей и взрослых с фокальной кортикальной дисплазией.

В диссертационной работе автор впервые предложил концепцию структурной гетерогенности эпилептического очага, а также показал роль апоптоза олигодендроглиоцитов в развитии эпилепсии. Диссертант также провел оценку и доказал возрастные особенности экспрессии апоптотических, протекторных белков и белков цитоскелета в эпилептическом очаге при фармакорезистентной эпилепсии, связанной с фокальной кортикальной дисплазией.

Одним из основных достижений работы стало выявление закономерности динамического изменения гистопротеомного профиля

эпилептического очага в зависимости от длительности заболевания, что свидетельствует о периодизации процесса. Исследование показало, что в первые 5 лет от начала заболевания наблюдается временное повышение экспрессии цитоскелетных и протекторных белков, а затем последовательное снижение уровня экспрессии вимертина, а также глиального фибриллярного кислого белка. Эти изменения свидетельствуют о нарушении адаптационных процессов в эпилептическом очаге. Дальнейшее сопоставление этих изменений с исходами хирургического лечения может стать основой для разработки новой стратегии персонализированного лечения фармакорезистентной эпилепсии, связанной с фокальной кортикальной дисплазией.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Научное исследование, проведённое Ситовской Д.А., имеет высокую научную ценность благодаря комплексному подходу к изучению проблемы, который включает в себя исследование двух возрастных групп пациентов: детей и взрослых с фокальной кортикальной дисплазией, ассоциированной с фармакорезистентной эпилепсией. Это позволяет рассматривать патогенез этой формы эпилепсии как общий для всех возрастных групп. В работе автором была сформулирована новая концепция гетерогенности структурных изменений в эпилептическом очаге, что расширяет существующие представления о морфологическом и патогенетическом аспектах фармакорезистентной эпилепсии при фокальной кортикальной дисплазии. Автором было продемонстрировано взаимосвязь между степенью выраженности апоптоза в эпилептическом очаге и в перифокальной зоне, что позволяет достоверно идентифицировать эпилептический очаг на операционном материале и оценить эффективность хирургического лечения. Кроме того, соискатель сформулировал определение стадии течения фармакорезистентной эпилепсии у взрослых и детей, которое может быть использовано для разработки индивидуального подхода к выбору тактики

лечения. Разработанные подходы к диагностике, использованные в диссертационной работе, являются простыми и могут быть применены не только в научных исследованиях, но и в практике здравоохранения.

Оценка содержания работы и ее завершенности в целом

Диссертация выполнена в классическом стиле, 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, использованных в диссертации, и списка литературы. Работа изложена на 129 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 рисунками, в том числе информативными графиками и изображениями микроскопических гистологических и иммуногистохимических препаратов хорошего качества, содержит 17 таблиц, суммирующих полученные данные. Список цитируемой литературы составляет 194 источника, в том числе 19 отечественных, опубликованных за последние несколько лет.

Во введении автором обоснована актуальность комплексного морфологического изучения ткани мозга в зоне эпилептического очага при фармакорезистентной эпилепсии.

В обзоре литературы автором представлены подробные сведения о современном понимании проблемы фармакорезистентной эпилепсии, вопросы классификации, современные представления об этиопатогенезе структурных эпилепсий и фокальной кортикальной дисплазии. Соискатель приводит детальный анализ морфофункциональных изменений, обнаруживаемых при фармакорезистентной эпилепсии. Автор обращает внимание на недостаточность сведений, охватывающие разные возрастные группы при фармакорезистентной эпилепсии. Обобщая нерешенные вопросы, Ситовская Д.А. делает вывод об актуальности клинического исследования.

Во второй главе подробно представлены исчерпывающие сведения о

включенных в исследование пациентов, методы исследования, включающие макроскопический, гистологический, гистохимический, иммуногистохимический, иммунобиологический, ультраструктурный, а также иммуногистоморфометрический методы и методы статистической обработки полученных результатов.

В главе, содержащей результаты собственных исследований, изложены установленные патоморфологические и иммуноморфологические изменения ткани мозга в зоне эпилептического очага при фармакорезистентной эпилепсии, Ситовская Д.А. даёт трактовку полученных результатов, проводит сравнение между пациентами детской и взрослой групп, а также лиц группы сравнения (также детей и взрослых).

В главе «Обсуждение результатов исследования» осуществлено обобщение полученных результатов, тщательно сопоставленных с результатами исследований других авторов.

Методы исследования современны и адекватны поставленным задачам. Выводы диссертации соответствуют цели исследования и установленным для ее достижения задачам, логично вытекают из полученных результатов.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Основные положения и выводы диссертации представлены в 28 печатных работах, в том числе – в 2 печатных работах, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Таким образом, диссертационная работа Ситовской Дарьи Александровны представляется законченным научным исследованием, выполненным автором на высоком методическом уровне. Принципиальных замечаний по работе нет.

В ходе изучения диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Учитывалось ли при формировании групп:

- длительность анамнеза от момента появления первого приступа;
- частота приступов хотя бы в среднем за год;
- типы эпилептических приступов.

2. Можно ли по результатам вашей работы говорить о клинικο-морфологических сопоставлениях изменений в очаге и типом припадков?

3. Какие могут быть, на ваш взгляд, клинические рекомендации, можно ли говорить о том, что ваше исследование может быть уже или в будущем использовано в подборе терапии или прогнозе заболевания?

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

Заключение

Диссертационное исследование «Сравнительная морфофункциональная характеристика эпилептических очагов у взрослых и детей с фокальной кортикальной дисплазией височной доли головного мозга», выполненное Ситовской Дарьей Александровной под руководством доктора медицинских наук Юлии Михайловны Забродской, представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для развития медицины (патологической анатомии) – изучена экспрессия белков протекторных, цитоскелетных и проапоптотических белков в зоне эпилептического очага у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, ассоциированной с фокальной кортикальной дисплазией у детей и взрослых.

По актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов, полноте изложения материалов работы в научных печатных изданиях диссертационная работа Ситовской Дарьи Александровны соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 18.03.2023 г., № 415), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук,

а её автору следует присудить ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки).

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, доцент

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский

медицинский университет»

Минздрава России

кафедра патологической анатомии,

заведующая кафедрой

«22» апреля 2024 г.

**Орлинская
Наталья Юрьевна**

Проректор по развитию

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский

медицинский университет»

Минздрава России

кандидат социологических наук

«22» апреля 2024 г.

Н.Н. Патокина



Реквизиты учреждения:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 603005, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, дом 10/1

Телефон: +7 (831) 422-20-00

E-mail: press@pimunn.net

Сайт: <https://pimunn.ru/>