

## ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патологической анатомии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации Чирского Вадима Семеновича о научно-практической ценности диссертационной работы Ситовской Дарьи Александровны «Сравнительная морфофункциональная характеристика эпилептических очагов у взрослых и детей с фокальной кортикальной дисплазией височной доли головного мозга», представленной в Диссертационный Совет 21.1.028.04 при ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия

### Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование Д.А. Ситовской посвящено комплексной морфофункциональной оценке состояния нервной ткани в зоне эпилептического очага у пациентов двух возрастных групп: взрослых и детей. Эпилепсия является актуальной проблемой современной неврологии, для решения которой до сих пор не разработано патогенетического лечения, несмотря на факт того, что само заболевание известно с древнейших времён. Необходимо отметить, что в случае правильного лечения, в 70-80% случаев течение заболевания имеет благоприятный прогноз. Однако, существует большая группа пациентов, у которых даже при применении максимально допустимых доз антиэпилептических препаратов в различных комбинациях не удается достичь контроля над приступами. В таких случаях состояние пациентов определяется как фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ), требующая проведения резекционного хирургического вмешательства, по результатам которого у 20% больных наблюдается незначительное улучшение, а в 10% случаев операция полностью неэффективна. При этом из всего пула пациентов с фокальными эпилепсиями только 20% подходят для нейрохирургического лечения, в то время как у других пациентов заболевание продолжает прогрессировать, приводя к когнитивным нарушениям, тяжелой инвалидности и социальной дезадаптации.

Наиболее распространенным структурным субстратом ФРЭ является

фокальная кортикальная дисплазия (ФКД), которая развивается в результате аномальной пролиферации нейронов и глии, нарушающей нормальное развитие коры головного мозга. Поскольку абсолютное большинство фокальных эпилепсий относится к группе «негативных» при проведении магнитно-резонансной томографии (МР-негативность), ФКД преимущественно обнаруживают только при патологоанатомическом исследовании удалённой части головного мозга. Совокупность данных факторов затрудняет предоперационную диагностику и лечение пациентов.

Разработка теоретических и методологических подходов, в основу которых положено изучение патоморфогенеза эпилепсии, играет важную роль в неврологии и нейрохирургии, позволяя персонализировать подходы к оперативному вмешательству. Использование принципов доказательной медицины с применением различных современных патоморфологических методов, таких как иммуногистохимия, молекулярная генетика, иммунобиология, позволяет проводить анализ состояния нервной ткани. В этой связи, проведенное диссертационное исследование Ситовской Д.А., представляется весьма актуальным.

Степень обоснованности и достоверность полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Данные, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, являются достоверными и основательными. Автор использовал обширный клинический и аутопсийный материал, который включает биоптаты ткани височной доли головного мозга от 60 пациентов, включая взрослую (30 пациентов) и детскую (30 пациентов) группы больных с фармакорезистентной эпилепсией. Также были использованы образцы из аналогичных областей от 30 пациентов, которые умерли от соматических заболеваний, но не имели неврологических расстройств, и были использованы для сравнения (взрослая и детская группы по 15 человек). Для анализа были применены классические



гистологические окраски, а также иммуногистохимическое исследование с использованием широкого спектра антител. Используемые методики включали также современные гистоморфометрические анализы и иммуногистоморфометрию, что позволило обеспечить объективность полученных морфологических данных и провести их полноценную статистическую обработку. Такой комплексный подход к изучению морфологических изменений нервной ткани в области epileptического очага при фармакорезистентной эпилепсии, связанной с фокальной кортикальной дисплазией, позволяет автору представить основные научные положения и выводы с очевидной объективностью и достоверностью.

#### Научная новизна исследования, ценность полученных результатов и выводов диссертации

Благодаря проведенному комплексному сравнительному анализу операционного материала соискателю удалось получить новые данные и сформулировать новые представления о патогенезе фармакорезистентной эпилепсии у детей и взрослых с фокальной кортикальной дисплазией.

В диссертационной работе Ситовская Д.А. на основании комплексного морфологического исследования впервые предложила концепцию структурной гетерогенности epileptического очага, а также показала роль апоптоза олигодендроглиоцитов в развитии эпилепсии.

Автором доказаны возрастные особенности экспрессии апоптотических, протекторных белков и белков цитоскелета, проведена их оценка и приведены доказательства патологического характера экспрессии белков S100, глиального фибриллярного кислого белка, виментина и каспазы-3, в зоне epileptического очага при фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с фокальной кортикальной дисплазией.

В своем исследовании Ситовская Д.А. показала закономерность динамического изменения гистопротеомного профиля epileptического очага в

зависимости от длительности заболевания: в течение первых 5 лет от манифестации заболевания наблюдалось временное усиление экспрессии цитоскелетных и протекторных белков, с последующим снижением уровня экспрессии белков цитоскелета. Это следует считать главным достижением работы, поскольку в перспективе для пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, связанной с фокальной кортикальной дисплазией, можно разработать персонализированные подходы к лечению.

#### Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

В диссертационной работе Ситовская Д.А. рассматривает две возрастные группы пациентов: дети и взрослые с фокальной кортикальной дисплазией, которая ассоциирована с фармакорезистентной эпилепсией, что позволяет патогенетически объединить пациентов с выявленной формой эпилепсии в единую группу. В своем исследовании автор показала различия между степенью выраженности апоптоза в эпилептическом очаге и в перифокальной зоне, что позволяет достоверно оценить эффективность оперативного вмешательства. Кроме того, в работе впервые сформулирована концепция гетерогенности структурных изменений в эпилептическом очаге у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при фокальной кортикальной дисплазии. Полиморфность морфологической структуры нервной ткани в зоне эпилептического очага позволяет более детально понять механизмы развития данного расстройства. На основании эволюции гистопротеомного профиля получены уникальные результаты: определены стадии течения фармакорезистентной эпилепсии, связанной с фокальной кортикальной дисплазией, что в дальнейшем может быть использовано для персонализации лечения таких пациентов и возможного прогнозирования исходов терапии. Благодаря комплексному подходу изучения проблемы диссертационная работа Ситовской Д.А. имеет высокую научную ценность, а использованные методики достаточно несложные и могут быть применены не только в научных исследованиях, но и в практике здравоохранения.



Оценка содержания, оформления работы и её завершенности в целом

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ, выполнена в традиционной форме. Структура диссертации включает в себя введение, 4 главы (обзор литературы, описание материалов и методов диссертационного исследования, главу собственных результатов исследования, обсуждения полученных результатов), заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений, список литературы. Объём диссертации – 129 страниц. Текст диссертации дополнен 19 рисунками, в их числе информативные графики и изображения микроскопических гистологических и иммуногистохимических препаратов высокого качества. Также текст диссертации содержит 17 таблиц, которые суммируют полученные в исследовании данные. Список цитируемой литературы содержит 194 источника, в том числе 19 отечественных, что свидетельствует о недостатке подобных исследований в России и необходимости выполнения таких работ.

Введение содержит обоснование актуальности выбора темы, её научно-практической ценности и научной новизны, цель и задачи исследования, а также основные положения, выносимые на защиту.

В разделе «Обзор литературы» автор ёмко и последовательно освещает проблему, отражает много новой и современной информации, читается с интересом. Отображены детализированные данные о современном состоянии проблемы изучения фармакорезистентной эпилепсии, приведены современные классификации, представления о структурных эпилепсиях, рассказано о фокальной кортикальной дисплазии. Соискатель провел доскональный анализ морфологических характеристик, наблюдаемых в эпилептическом очаге, обобщил функциональные изменения, обнаруживаемые при фармакорезистентной эпилепсии. Диссертант подчеркивает недостаток сведений, которые бы охватывали разные возрастные группы при фармакорезистентной эпилепсии. Данный раздел демонстрирует глубокое освоение Ситовской Д.А. существующей литературы по данной теме.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» структурно отображены убедительные сведения о параметрах для включения пациентов в исследование. Подробно и доступно описаны методы исследования, которые включают макроскопический, гистологический, гистохимический, иммуногистохимический, иммунобиологический, ультраструктурный, а также иммуногистоморфометрический методы и методы статистической обработки полученных результатов. Этот раздел убеждает в надёжности и достоверности материалов, представленных автором.

Третья глава содержит результаты собственных исследований, которые представлены подробно и наглядно. Результаты исследования изложены чётко, последовательно, подкреплены таблицами и рисунками. В этой главе автор даёт характеристику патоморфологических и иммуноморфологических изменений ткани мозга в зоне эпилептического очага при фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с фокальной кортикальной дисплазией, сравнивает пациентов детской и взрослой возрастных групп, резюмирует полученные результаты.

При обсуждении результатов исследования логично и обоснованно обобщены полученные сведения, тщательно сопоставлены с результатами исследований других авторов, отражая суть настоящего научного исследования.

В заключении работы кратко изложена суть проведённого исследования.

Выводы логично вытекают из полученных результатов, полностью соответствуют задачам и в достаточной степени аргументированы.

Содержание автореферата и опубликованных работ полностью отражают содержание диссертации Ситовской Д.А, автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

Диссертационная работа Ситовской Дарьи Александровны представляется законченным научно-квалификационным исследованием, соответствующим специальности 3.3.2. Патологическая анатомия.



### Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по работе нет.

В ходе изучения диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. С чем связаны различия иммуногистохимического профиля клеток головного мозга при фармакорезистентной эпилепсии у детей и взрослых?
2. Апоптоз – это единственный вариант гибели клеток головного мозга при фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с фокальной кортикальной дисплазией?

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

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно представленным в исследовании данным, можно с полным основанием полагать, что диссертационная работа Ситовской Дарьи Александровны «Сравнительная морфофункциональная характеристика эпилептических очагов у взрослых и детей с фокальной кортикальной дисплазией височной доли головного мозга», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная для патологической анатомии задача – изучена экспрессия белков протекторных, цитоскелетных и проапоптотических белков в зоне эпилептического очага у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, ассоциированной с фокальной кортикальной дисплазией, что дополняет знания о природе заболевания.

С учетом актуальности и научной новизны, высокого методического уровня, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов, достаточном изложении 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 (действующая редакция), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автору следует присудить ученую степень кандидата медицинских наук по научной специальности 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки).

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор

заведующий кафедрой патологической анатомии

В.С.Чирский

«30» апреля 2024 г.

Подпись официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Чирского Вадима Семеновича заверяю



Реквизиты учреждения:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

Министерства обороны Российской Федерации

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6 лит. Ж

Телефон: +7 (812) 292-32-63

E-mail: [vmeda-nio@mil.ru](mailto:vmeda-nio@mil.ru)

Сайт: <https://vmeda.mil.ru/>