

### **Отзыв официального оппонента**

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ Левина Олега Семеновича на диссертационную работу Хаджиевой Хади Измаиловны на тему «Клиническое и прогностическое значение показателей окислительного стресса у пациентов с нейродегенеративным паркинсонизмом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11- Нервные болезни.

### **Актуальность темы исследования**

Болезнь Паркинсона (БП) – неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, занимающее одно из ведущих мест среди возрастассоциированных заболеваний. Согласно некоторым эпидемиологическим исследованиям, к 2030 году число людей, страдающих БП, должно удвоиться. Несмотря на высокую распространенность БП и пристальное внимание ученых, проблемы диагностики, классификации и лечения пациентов остаются нерешенными. В настоящее время хорошо известно, что БП является клинически гетерогенным заболеванием. Поэтому изучение фенотипов БП, выделяемых на основе клинических, генетических или биохимических особенностей, позволяет максимально индивидуализировать стандарты терапии, что делает исследование в этом направлении актуальным. В работе Хаджиевой Хади Измаиловны акцент сделан на биохимических нарушениях, а именно корреляции изменений параметров окислительного стресса с клиническими проявлениями у пациентов с БП, мультисистемной атрофией (МСА) и кортикобазальной дегенерацией (КБД). На основе полученных результатов выделены клинко-биохимические подтипы БП, позволяющие предопределять тактику назначения антиоксидантной терапии.

Таким образом, актуальность темы представленной диссертационной работы и ее научная ценность не вызывает сомнений.

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

Обоснованность положений проведенного исследования доказывается продуманным дизайном. В ходе исследования проведен отбор пациентов на основании международных критериев БП, МСА и КБД. Исходя из цели и задач работы, Хадзиева Х.И. проанализировала особенности показателей окислительного стресса с особенностями клинических проявлений, что позволило выделить клинико-биохимические подтипы БП. Автором сделан акцент на том, что при определении, предложенным им фенотипов, необходимо учитывать следующие характеристики: характер дебюта моторных симптомов, форму заболевания, характер тремора, степень выраженности вегетативных и когнитивных нарушений, нарушений сна, наличие или отсутствие дистонии и расстройств позы. Выделение клинико-биохимического подтипа БП позволяет предопределить стратифицированный подход к лечению.

Подробный анализ клинической картины пациентов с синдромом паркинсонизма, описанный в диссертационной работе, подтверждает многообразие немоторных проявлений, что важно учитывать неврологам при формулировании диагноза и определении тактики ведения пациентов, так как это позволит предпринять доступные профилактические мероприятия по предупреждению осложнений БП.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Достоверность полученных автором результатов определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием

в работе современных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, а также адекватной статистической обработки.

В работе на выборке пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, мультисистемной атрофии и кортикобазальной дегенерации изучены особенности изменений редокс-баланса. На основании кластерного анализа выделены биохимические подтипы БП, изучены их клинические особенности с учетом моторных и немоторных нарушений. Показано, что биохимические подтипы, выделенные в ходе исследования, по клиническим характеристикам соответствуют диффузно-распространенному, лимбическому и стволовому фенотипам болезни Паркинсона. Установлено, что у пациентов с развитием заболевания по диффузно-распространенному патогенетическому подтипу БП наблюдаются наиболее выраженные изменения показателей ОС - снижение уровня восстановленного глутатиона и резкая активация МРО. В то же время у пациентов с развитием заболевания по лимбическому подтипу БП наблюдаются умеренные изменения редокс-статуса пациентов. Для пациентов с течением болезни по стволовому подтипу БП характерен менее интенсивный процесс ОС в сравнении с другими фенотипами. Предложена схема выбора антиоксидантной терапии в зависимости от клинко-биохимического фенотипа БП.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация изложена на 168 листах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка литературы, содержащего 301 источник (из них 44 отечественных и 281 зарубежных).

Во «введении» автором отражено общее состояние проблемы, которой посвящена данная диссертационная работа, сформулированы цель и задачи, представлены научная новизна и практическая значимость, подтверждающие важность проведенного исследования.

Глава обзор литературы детально структурирована. В первой подглаве приводятся общие сведения о синдроме паркинсонизма и БП. Представлены 4 группы критериев от 2015 года, предложенные экспертами из Международного общества по изучению расстройств движений, согласно которым возможно диагностировать клинически достоверную и клинически вероятную БП. Вторая подглава посвящена проблеме дифференциальной диагностики БП. В третьей подглаве описаны этиопатогенетические механизмы формирования БП. В четвертой – приведены данные о гетерогенности БП. Автором указаны и проанализированы как уже известные, так и самые последние источники литературы, свидетельствующие, что автор глубоко исследовал изучаемую тему и обоснованно сформулировал цель и задачи исследования.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» детально описан дизайн исследования. В нем приняло участие 111 пациентов с синдромом паркинсонизма, из них 72 пациента с БП, 30 – с мультисистемной атрофией (МСА) и 9 человек с кортикобазальной дегенерацией (КБД). У всех включенных пациентов проводился сбор анамнеза заболевания с изучением особенностей в дебюте заболевания, проводилась подробная оценка неврологического статуса и нейропсихологическое тестирование, оценка с использованием специализированных шкал, качественная оценка нейровизуализации. Показано, что при первичном обращении, только на основании клинической картины и данных нейровизуализации, правильный диагноз верифицирован у 58% пациентов, а в 42% случаев потребовалось проспективное наблюдение до появления патогномичных симптомов и проведение дополнительных исследований, подтверждающих нозологическую форму синдрома паркинсонизма.

Третья глава посвящена результатам собственного исследования и состоит из 6 подглав. В первой подглаве автор приводит результаты статистического анализа сопряженности неврологических проявлений у пациентов с различными формами паркинсонизма. Установлено, что у

половины пациентов отмечалось нетипичное течение болезни в дебюте и позднее присоединение патогномичных признаков, что позволило сделать вывод о фенотипическом разнообразии как БП, так и МСА с КБД. Во второй и третьей подглавах описаны особенности магнитно-резонансной томографии головного мозга и параметров редокс –баланса у пациентов с БП, МСА и КБД. Показано, что пациенты с БП, МСА и КБД находятся в состоянии хронического окислительного стресса согласно повышенным показателям перекисного окисления липидов и изменениям анти- и прооксидантных систем. С целью выявления наиболее значимого параметра окислительного стресса в оценке состояния редокс-баланса клетки у пациентов с БП, МСА и КБД предложено уравнение логит-регрессии. Согласно полученному уравнению, наряду с определением активности НАДФН-оксидазы мМЕ/г белка, необходим учет клинических проявлений. Вышеуказанные результаты позволили автору сделать вывод о том, что БП является не только клинически, но и биохимически гетерогенным заболеванием. В четвертой подглаве показаны данные кластерного анализа, которые позволили распределиться пациентов с БП, МСА и КБД на 5 кластеров (подгрупп) по своим количественным характеристикам (показателям редокс-баланса). В этой же подглаве приводятся данные анализа таблиц сопряженности, который проведен с целью исследования взаимосвязи каждого кластера с клиническими симптомами. Полученные статистически значимые клинические закономерности подробно описаны в тексте, а также представлены в наглядной таблице. В данной подглаве, автором показано соответствие, полученных биохимических фенотипов, трем основным клиническим подтипам: корковому, лимбическому и стволловому. Пятая подглава посвящена оценке взаимосвязи кластеров с показателями окислительного стресса методом дискриминатного и дисперсионного анализа, который позволил правильно переклассифицировать латентные группы с достоверностью в 64,9%. При этом, показателями, которые имели достоверные различия в этих группах, явились следующие: активность

глутатионредуктазы и уровень восстановленного глутатиона в эритроцитах; активность миелопероксидазы в лимфоцитах. Шестая подглава 3 главы диссертант дает краткое представление о клинико-биохимических подтипах БП и в зависимости от них предопределять выбор антиоксидантной терапии. В частности, пациентам с развитием возможного диффузного «злокачественного» фенотипа БП рекомендован длительный непрерывный курс антиоксидантной терапии, а пациентам с развитием возможного лимбического или стволового подтипа следует рекомендовать антиоксидантную терапию курсами. Информация представлена последовательно, рассуждения диссертации логичны.

После описания результатов исследования приводится заключение, структура заключения продиктована значимостью анализа наиболее важных аспектов полученных результатов.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.**

Автореферат диссертации Хадзиевой Х.И. соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию нет.

#### **Заключение**

Диссертационное исследование Хадзиевой Х.И. на тему «Клиническое и прогностическое значение показателей окислительного стресса у пациентов с нейродегенеративным паркинсонизмом» является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – выделение клинико-биохимических подтипов болезни Паркинсона, имеющей существенное значение для неврологии.

В целом диссертационная работа Хадзиевой Х.И., полностью соответствует критериям, установленным п.9-11 «Положения о порядке

присуждения ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г № 842 ( в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016г №335) , предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает Хаджиева Хади Измаиловна достойна присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11-неврные болезни.

Официальный оппонент:

Левин Олег Семенович

доктор медицинских наук (14.01.11-неврные болезни)


профессор, заведующий кафедрой неврологии

с курсом рефлексологии и мануальной терапии

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Даю согласие на обработку и хранение персональных данных.

«19» 05 2021года



Левин О.С.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Левина О.С. удостоверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО

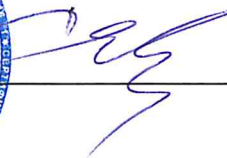
Минздрава России

125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Телефон 8 (499)252-21-04

e-mail: rmapo@rmapo.ru

web-сайт: <http://www.rmapo.ru>



Савченко Л.М.