

Отзыв

на автореферат диссертации «Клинико-патогенетические закономерности развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, разработка новых способов диагностики, прогнозирования и восстановительного лечения» Корякиной Оксаны Валерьевны, представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология

Актуальность проблемы

В современной неврологии одной из актуальных проблем являются нейротоксические эффекты химиотерапии у детей с злокачественными новообразованиями. Согласно эпидемиологическим данным в структуре онкологической патологии в детском возрасте ведущее место занимает острый лимфобластный лейкоз. Благодаря достижениям в лечении, включая использование винкристина в качестве основного химиотерапевтического средства, 5-летняя выживаемость пациентов увеличилась до 90%. У многих детей, получающих данный препарат, возникает полинейропатия от умеренной до тяжелой, требующей снижения дозы препарата, что может повлиять на эффективность лечения рака. Несмотря на то, что винкристиновая полинейропатия относится к распространенным побочным эффектам, недостаточно данных о ее частоте развития, тяжести, клинических проявлениях и особенностях течения, отчасти из-за сложности точной диагностики заболевания в детском возрасте. В настоящее время отсутствует понимание основных механизмов формирования винкристиновой полинейропатии, который необходим для разработки эффективных стратегий диагностики, прогнозирования или лечения. С учетом вышеизложенного диссертационная работа Корякиной О.В. является актуальной и востребованной.

Научная новизна исследования заключается в том, что на основании системного подхода представлены клинические и электрофизиологические особенности винкристиновой полинейропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом. Впервые подтверждено, что носительство минорной аллели rs924607 в гене *CEP72* является ранним прогностическим признаком развития полинейропатии, индуцированной винкристином, у детского населения России. На основании анализа широкого спектра цитокинов плазмы крови и ликвора показаны новые патогенетические аспекты в реализации повреждения периферической нервной системы при токсическом воздействии винкристина. Автором определена роль цитокинов в механизмах повреждения и восстановления нервной ткани у детей в зависимости от формирования винкристиновой полинейропатии. Впервые на основании полученных результатов разработан патогенетически обоснованный алгоритм диагностики и прогнозирования данного нейротоксического расстройства, включающий генетический и цитокиновые

маркеры. Впервые апробирована виртуальная технология для восстановительного лечения детей с винкристиновой полинейропатией, имеющих двигательный дефицит. Рациональное применение авторского способа физической реабилитации, основанного на иммерсивной виртуальной реальности, позволило внедрить его в практику профильных отделений лечебных учреждений.

Практическая значимость работы заключается в том, что определена ассоциация такого генетического маркера, как однонуклеотидный полиморфизм rs924607 в гене *CEP72*, с высоким риском развития винкристиновой полинейропатии. Важное практическое значение имеет научно обоснованный алгоритм диагностики и прогнозирования заболевания с оптимальным набором цитокинов, позволяющий своевременно верифицировать винкристиновую полинейропатию и принимать решение относительно сопроводительной терапии. Разработанный способ восстановительного лечения детей с двигательными нарушениями, основанный на технологии иммерсивной виртуальной реальности, дополняет методы традиционной терапии.

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечивается длительным периодом и достаточным объемом наблюдений, адекватностью применяемых методов исследования и анализа. Положения, практические рекомендации, сформулированные автором, основаны на глубоком анализе обширного материала, обоснованы и аргументированы, прошли апробацию на многочисленных конференциях. Материалы исследования отражены в 24 научных работах, из которых 17 публикаций – в рецензируемых научно-практических журналах, рекомендованных ВАК, в том числе 9 статей в журналах, индексируемых в международных базах Scopus и Web of Science.

Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Вопрос: «Какие перспективы применения виртуальной технологии в реабилитации детей с онкогематологической патологией?»

Заключение. Таким образом, анализ содержания автореферата свидетельствует, что диссертация Корякиной О.В. «Клинико-патогенетические закономерности развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, разработка новых способов диагностики, прогнозирования и восстановительного лечения» соответствует требованиям п.п. 9 - 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Автор исследования, Корякина Оксана Валерьевна, достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.06.2015г.), необходимых для работы диссертационного совета 21.2.074.03.

Профессор кафедры медицинской
реабилитации и спортивной медицины
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава России
доктор медицинских наук
14.00.13 – Нервные болезни
14.00.16 – Патологическая физиология



Искра Дмитрий Анатольевич

« 2 » апреля 2024 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Искры Д.А. заверяю:

Ученый секретарь



Могилева Ирина Ивановна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения
Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России)

Почтовый адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Телефон: +7(812)295-06-46, e-mail: spb@gpmu.org, сайт организации:
<http://gpmu.org/>

**Отзыв на автореферат диссертации
Корякиной Оксаны Валерьевны
«Клинико-патогенетические закономерности развития винкристиновой
полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, разработка
новых способов диагностики, прогнозирования и восстановительного
лечения», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских
наук по специальности 3.1.24. Неврология**

Современные достижения химиотерапии злокачественных новообразований привели к повышению долгосрочной выживаемости пациентов, особенно в детской онкологической практике. Однако, к сожалению, применение противоопухолевых препаратов приводит к прогрессирующим и часто необратимым токсическим побочным эффектам. Полиневропатия – одно из распространенных нежелательных явлений некоторых химиотерапевтических средств первой линии, в том числе винкристина, который применяется для лечения острого лимфобластного лейкоза у детей. В настоящее время многие вопросы в отношении винкристиновой полиневропатии остаются нерешенными и дискуссионными. В частности, мало что известно о факторах риска и клинических особенностях заболевания в детской практике, недостаточно изучен патогенез и не установлены информативные биологические маркеры нейротоксичности, индуцированной винкристином. В современной неврологии не существует проверенных стратегий для предотвращения развития и диагностики винкристиновой полиневропатии. Кроме того, многочисленные методы лечения, разработанные для облегчения симптомов и восстановления утраченных функций, оказались неэффективными. Исходя из вышеизложенного, диссертационная работа Корякиной О.В. актуальна и своевременна.

Научная новизна выполненного исследования не вызывает сомнений. Получены новые клинико-патогенетические закономерности развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом. Применение современных методов, в частности, генотипирования однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *CEP72*, а также иммунохимического исследования с определением цитокинов плазмы крови и ликвора, позволило впервые разработать патогенетически обоснованный алгоритм диагностики и прогнозирования полиневропатии, вызванной винкристином, в детской возрастной группе. В диссертационной работе Корякиной О.В. представлен новый способ восстановительного лечения пациентов с неврологическим дефицитом, основанный на инновационной цифровой технологии, что предоставило возможность актуализировать реабилитационные мероприятия.

Важна и практическая значимость диссертационной работы. На основании проведенного исследования сформулированы практические рекомендации, относительно тактики ведения и лечения детей с винкристиновой полиневропатией. Автором представлен алгоритм диагностики и прогнозирования заболевания, который может широко использоваться врачами неврологами, детскими онкологами и педиатрами для комплексного обследования пациентов. Несомненным преимуществом работы является то, что разработан способ реабилитации, основанный на виртуальной реальности, для обеспечения компенсации сенсомоторного дефицита у пациентов в восстановительном периоде винкристиновой полиневропатии. Это исследование закладывает основу для использования цифровых технологий в сопроводительной терапии

нейротоксических эффектов химиотерапии у детей с онкогематологической патологией.

Автореферат написан в академическом стиле, изложен на 47 страницах, включает все обязательные подразделы и дает полное представление о полученных результатах. Работа выполнена на высоком методическом уровне, аргументированы практическая и теоретическая составляющие, обоснована цель исследования, выводы логичны и полностью соответствуют поставленным задачам. Результаты диссертации опубликованы в 24 научных работах, включая 17 публикаций в рецензируемых научно-практических изданиях. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Вопрос для дискуссии: «В чем заключается механизм влияния виртуальной реальности на сенсомоторный дефицит при полиневропатии?»

Таким образом, актуальность темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, объем и методический уровень проведенных исследований, результаты которых представлены в автореферате, позволяют сделать заключение о том, что диссертационная работа Корякиной О.В. на тему «Клинико-патогенетические закономерности развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, разработка новых способов диагностики, прогнозирования и восстановительного лечения» является завершенным научно-квалификационным трудом и соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Заведующий кафедрой медицинской реабилитации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор
14.00.13. Нервные болезни

Белова Анна Наумовна

« 15 » 04 2024 г.

Подпись Анны Наумовны Беловой заверяю

Ученый секретарь _____

доктор биологических наук

Андреева Наталья Николаевна

« 15 » 04 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1.

Телефон: +7-831-439-09-43. Факс: +7-831-439-01-84.

E-mail: rector@pimunn.net. Сайт организации: <https://pimunn.ru>

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Корякиной Оксаны Валерьевны
«Клинико-патогенетические закономерности развития винкристиновой
полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, разработка
новых способов диагностики, прогнозирования и восстановительного
лечения», представленной на соискание ученой степени доктора
медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология**

Актуальность избранной автором темы диссертационного исследования несомненна. Значимость проблемы лекарственной нейротоксичности у детей с острым лимфобластным лейкозом обусловлена не только распространенностью, но и разнообразием клинических проявлений, наиболее частым из которых является полиневропатия, ассоциированная с назначением винкристина. На основании этого, изучение факторов риска, уточнение механизмов формирования и особенностей течения винкристиновой полиневропатии у детей имеет фундаментальное значение для разработки методов диагностики, прогнозирования и лечения с целью совершенствования оказания медицинской помощи детям с онкогематологической патологией.

Научная новизна выполненного исследования обусловлена тем, что автором впервые установлена взаимосвязь между однонуклеотидным вариантом rs924607 в гене *CEP72* и развитием винкристиновой полиневропатии у российских детей с острым лимфобластным лейкозом. Одним из новых результатов работы является определение цитокинов, претендующих на роль потенциальных диагностических и прогностических маркеров с разработкой алгоритма. На основе полученных данных уточнены патогенетические аспекты винкристиновой полиневропатией у детей и установлены новые закономерности ее развития. Соискателем впервые использована современная технология в реабилитации, что позволило

повысить эффективность лечения этого нейротоксического осложнения. Научная новизна полученных результатов подтверждена получением патентов на изобретения.

Практическая значимость научной работы характеризуется тем, что автором разработан способ оценки риска винкристиновой полиневропатии у детей, основанный на определении генетического варианта rs924607 в гене *CEP72*. Важным, с практической точки зрения, является представленный алгоритм диагностики и прогнозирования с помощью патогенетических обоснованных цитокиновых маркеров с установленными «критическими» значениями концентрации. Практической ценностью обладают результаты, полученные при апробации разработанного способа восстановительного лечения пациентов с винкристиновой полиневропатией. Востребованность проведенного исследования подкреплена актами внедрения в клиническую практику.

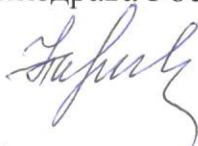
Цель и задачи работы составлены компетентно, соответствуют общей концепции исследования и обоснованы актуальностью проблемы. В диссертации использованы современные методы обследования с достаточным набором фактического материала и его статистической обработкой с помощью стандартных методов. Выводы и практические рекомендации в полной мере соответствуют результатам проведенного исследования. По теме диссертации опубликовано достаточное количество печатных работ, включая научные журналы, рекомендованные ВАК. Полученные материалы доложены автором и обсуждены на конгрессах, научно-практических конференциях, в том числе международных.

Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Актуальность темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, объем и высокий методологический уровень проведенного исследования, полученные результаты, представленные в автореферате, позволяют сделать заключение о том, что диссертация Корякиной Оксаны Валерьевны «Клинико-патогенетические закономерности

развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, разработка новых способов диагностики, прогнозирования и восстановительного лечения» является завершенным научно-квалификационным трудом, направленным на решение важной научной проблемы в современной неврологии и соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.24. Неврология.

Заведующий кафедрой неврологии,
нейрохирургии и медицинской генетики
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный
медицинский университет» Минздрава России
д.м.н., профессор
3.1.24. Неврология



Карпов Сергей Михайлович

«29» апреля 2024 г.

Подпись д.м.н. профессора, заведующего кафедрой неврологии,
нейрохирургии и медицинской генетики Карпова С.М. «ЗАВЕРЯЮ»
Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., профессор



Климов Леонид Яковлевич

«29» апреля 2024 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России). Адрес: 355017, Российская Федерация, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Контактный номер телефона: 8 (8652) 35-23-31. E-mail: postmaster@stgmu.ru. Сайт организации: <https://stgmu.ru/>

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Корякиной Оксаны Валерьевны «Клинико-патогенетические закономерности развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, разработка новых способов диагностики, прогнозирования и восстановительного лечения», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология

Актуальность работы

Тема диссертационной работы Корякиной О.В. всесторонне актуальна в связи с распространенностью острого лимфобластного лейкоза в детском возрасте и увеличением продолжительности жизни детей в результате совершенствования программ химиотерапии. В практике современной медицины важная задача заключается в снижении побочных эффектов противоопухолевых препаратов в прогностически благоприятных группах пациентов. Нейротоксичность является одним из распространенных специфических системных осложнений при лечении онкологической патологии и по данным научных исследований неврологические расстройства, связанные с химиотерапией, возникают у трети больных. При остром лимфобластном лейкозе часто развивается полинейропатия, индуцированная винкристином. Винкристиновая полинейропатия представляет собой серьезную медико-социальную проблему, поскольку симптомы могут сохраняться в течение нескольких месяцев или лет после завершения химиотерапевтического лечения, что определяет формирование стойкой инвалидности. Диагностика полинейропатии основана на клинико-инструментальных методах, которые не всегда информативны в детской практике. Отсутствие критериев прогнозирования не позволяет разработать эффективные мероприятия по предупреждению развития винкристиновой полинейропатии. В настоящее время не существует эффективных методов лечения данного осложнения.

В связи с вышеперечисленным чрезвычайно важно проведение исследований, направленных на обеспечение глубокого понимания основных клинико-патогенетических закономерностей, которые инициируют и вызывают прогрессирование полинейропатии, индуцированной винкристином, что поможет разработать эффективные методы диагностики, профилактики и лечения.

Теоретическая значимость и новизна

Представленные в автореферате результаты, безусловно, подчеркивают научную новизну проведенного исследования. Автором обобщены данные о клинико-электрофизиологической характеристике винкристиновой полинейропатии в детском возрасте и показано, что доминирующими неврологическими симптомами являются чувствительные и двигательные нарушения, сопровождающиеся стойкими изменениями на электронейромиограмме. Принципиально новым является то, что определена

роль полиморфного маркера гена, кодирующего центросомный белок 72 в реализации винкристиновой полинейропатии у детей на территории РФ, получающих химиотерапию при остром лимфобластном лейкозе. Новизну работы представляют и выявленные цитокиновые маркеры, которые имеют диагностическое и прогностическое значение для развития винкристиновой полинейропатии, а также характеризуют патогенетические закономерности повреждения нервной системы в детском возрасте, что определяет не только практическую, но и теоретическую значимость для углубления знаний о патогенезе. Разработан алгоритм для своевременного выявления группы риска по формированию винкристиновой полинейропатии и ее диагностике. Диссертантом предложено комплексное лечение детей с винкристиновой полинейропатией, включающее разработанный новый способ реабилитации, для повышения клинической эффективности терапии.

Практическая значимость работы

Полученные автором научные результаты тесно связаны с практической значимостью исследования. Показано, что винкристиновая полинейропатия, регистрируется с высокой частотой среди детей с острым лимфобластным лейкозом, получающих химиотерапию, что обосновывает необходимость системного наблюдения за пациентами с обязательным участием врача невролога. Полученные данные о клинико-иммуногенетическом портрете детей с винкристиновой полинейропатией необходимы для компетентной интерпретации оценки неврологического состояния и закономерностей формирования заболевания. Важным для практики представляется разработка и внедрение алгоритма диагностики и прогнозирования, включающего иммуногенетические маркеры, что направлено на своевременное выявление пациентов, имеющих генетическую предрасположенность к винкристиновой полинейропатии, и совершенствование диагностических мероприятий.

Практической ценностью обладают результаты исследования, полученные при назначении нейрометаболических препаратов в остром периоде винкристиновой полинейропатии и разработанного автором способа реабилитации для лечения пациентов в восстановительном периоде, что подтверждает целесообразность комплексного подхода в терапии и обосновывает применение новой виртуальной технологии в качестве дополнительного ресурса для повышения эффективности реабилитационных мероприятий в детском возрасте.

Автореферат имеет традиционную структуру и содержит все необходимые разделы, четко представлены дизайн и этапы исследования с описанием использованных методов обследования. Для решения поставленных задач применен комплексный подход, включающий клинические, инструментальные, лабораторные генетические и иммунологические методы исследования. Объем проведенной работы соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям. Диссертантом с помощью современных статистических методов обработан

достаточный фактический материал, полученный на каждом этапе исследования, в связи с чем достоверность, обоснованность научных положений и выводов не вызывает сомнений. По теме диссертационного исследования опубликовано 24 печатных работах, в том числе 17 в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень, рекомендованных ВАК.

Принципиальных замечаний к автореферату нет.

В рамках дискуссии уместно задать следующий вопрос – «В работе Вы показали высокую частоту полиневропатии, индуцированной винкристином, встречалось ли поражение центральной нервной системы при назначении данного препарата?»

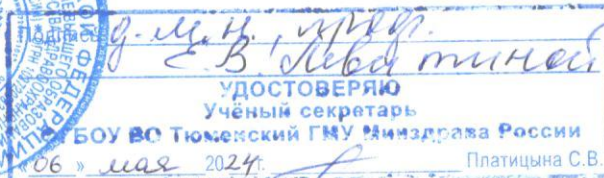
На основании изученного автореферата, содержащего полные сведения об актуальности, научной новизне и практической значимости, диссертационная работа Корякиной О.В. «Клинико-патогенетические закономерности развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, разработка новых способов диагностики, прогнозирования и восстановительного лечения» соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертационным работам, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Профессор кафедры детских болезней
и поликлинической педиатрии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Тюменский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., профессор
3.1.24. Неврология

Левитина Елена Владиславовна

«06» мая

2024 г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России). Почтовый адрес: 625023, Российская Федерация, Тюменская область, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. Телефон: 8(3452) 69-07-00. E-mail: tgmu@tyumsmu.ru. Сайт организации: <https://www.tyumsmu.ru/>