

В диссертационный совет 21.2.074.03

при ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3)

ОТЗЫВ

официального оппонента Ларисы Александровны Щепанкевич, доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой неврологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Корякиной Оксаны Валерьевны «Клинико-патогенетические закономерности развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, разработка новых способов диагностики, прогнозирования и восстановительного лечения», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология

Актуальность избранной темы

Актуальность избранной темы диссертационной работы Корякиной О.В. не вызывает сомнений, так как статистические данные свидетельствуют о высокой распространенности онкогематологических заболеваний у детей, в частности, острого лимфобластного лейкоза. В течение последних лет в терапии злокачественных опухолей произошли кардинальные изменения, позволившие достигнуть выживаемости более чем 80% пациентов, особенно детского возраста. Однако применение интенсивной полихимиотерапии сопряжено с высоким риском развития медикаментозных осложнений, в том

числе, связанных с поражением нервной системы, требующих своевременной диагностики и оптимальной сопроводительной терапии.

Полиневропатия, индуцированная противоопухолевыми препаратами, является наиболее частым побочным эффектом при лечении онкологических заболеваний. В случае если в протоколы входят производные платины, алкалоиды барвинка, таксаны, ингибиторы протеасом частота развития этого осложнения может достигать 90%.

Винкристин – алкалоид растительного происхождения, относится к базовым препаратам, который применяется в детской онкогематологической практике. Обращает на себя внимание, что полиневропатия, вызванная винкристином, может сопровождаться формированием тяжелых отдаленных последствий, влияющих на качество жизни пациентов. Многие аспекты винкристиновой полиневропатии, главным образом, у детей до конца не ясны, что требует комплексного и междисциплинарного подхода в ее изучении.

В настоящее время нет надежных способов выявления пациентов с высоким риском развития невропатии, индуцированной винкристином, и стратегий снижения токсичности этого препарата. Поэтому важен поиск предикторов, которые можно будет использовать в качестве прогностических критериев. На современном уровне растет интерес к изучению генов-кандидатов, определяющих предрасположенность пациентов к развитию лекарственных токсических реакций, что может послужить основой для персонализации лечения и профилактики нежелательных явлений химиопрепаратов. Научный интерес к проблеме винкристиновой нейротоксичности обусловлен уточнением механизмов поражения периферической нервной системы, включая исследования, направленные на определение биологических маркеров для разработки алгоритмов диагностики и прогнозирования полиневропатии.

Одна из сложных задач заключается в лечении химиоиндуцированной полиневропатии и эффективных терапевтических стратегий не существует. Важным направлением является изучение и разработка программ

сопроводительной терапии осложнений, связанных с химиотерапией, что позволит оптимизировать протоколы лечения острого лимфобластного лейкоза для достижения не только максимального противоопухолевого эффекта, но и улучшения общего здоровья излеченных детей.

Все вышеизложенное определяет актуальность и практическую значимость диссертационной работы Корякиной О.В.

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

Степень обоснованности диссертационного исследования Корякиной О.В. подтверждается достаточным количеством наблюдений, статистической обработкой полученных данных с помощью актуальных методов биомедицинской статистики. Цель и задачи научного исследования сформулированы ясно и последовательно. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации являются логичной последовательностью результатов научной работы, которые обоснованно подтверждены поставленными задачами, рациональным дизайном с использованием современных клинико-иммуногенетических исследований и новой технологии в реабилитации.

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на съездах, конгрессах с международным участием. По теме диссертации опубликовано 24 статьи, из них 17 в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и 9 в научных изданиях, входящих в базы данных Scopus и/или Web of Science.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа является комплексным научным трудом и включает не только определение клинико-нейрофизиологических особенностей полиневропатии, индуцированной винкристином, но и установление факторов риска, в том числе ассоциированных с генетической предрасположенностью,

уточнение патогенеза и поиск биологических маркеров винкристиновой нейротоксичности, а также разработку новых диагностических подходов и лечебных мероприятий.

Автором установлена высокая частота развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом и представлен клинический портрет пациента, который характеризуется преобладанием двигательных и чувствительных неврологических симптомов, стойкими электрофизиологическими признаками, а также рецидивирующим течением.

Впервые у российских детей определена ассоциация однонуклеотидного варианта в гене, кодирующем центросомный белок 72 (*CEP72*) с полиневропатией, индуцированной винкристином. Разработан способ оценки риска ее развития, основанный на идентификации данного генетического маркера, который продемонстрировал высокий уровень положительной прогностической ценности.

Новизну работы представляют отмеченные патогенетические аспекты формирования винкристиновой полиневропатии у детей, на основании которых выделены цитокины, с установленными «критическими» значениями концентрации, имеющие прогностическую и диагностическую ценность, что позволило автору разработать способ диагностики и алгоритм лабораторного мониторинга винкристиновой полиневропатии на всех этапах химиотерапевтического лечения острого лимфобластного лейкоза.

Новыми являются представленные результаты успешного и безопасного применения нейрометаболических препаратов при винкристиновой полиневропатии в детском возрасте. Впервые в онкологической практике использована технология иммерсивной виртуальной реальности для реабилитационной программы пациентов с двигательными нарушениями в восстановительном периоде. Автором предложен оригинальный способ реабилитации с помощью системы виртуальной реальности для лечения детей, имеющих неврологический дефицит, который продемонстрировал

многообещающие результаты, что повысит эффективность сопроводительной терапии винкристиновой полиневропатии.

Значимость для науки и практики, полученных автором результатов

Результаты, полученные в диссертационном исследовании Коряжиной О.В., имеют важное научное и практическое значение. Доказано, что применение винкристина в детской онкологической практике сопряжено с высокой частотой развития полиневропатии, что обосновывает динамическое наблюдение за пациентами с привлечением невролога на всех этапах химиотерапевтического лечения.

Аргументирована необходимость проведения фармакогенетического тестирования с определением однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *CEP72* у детей с острым лимфобластным лейкозом, получающих винкристин, для определения категории пациентов, имеющих генетическую предрасположенность к винкристиновой полиневропатии. Полученные данные по оценке риска формирования данного нейротоксического осложнения являются основой для определения тактики наблюдения за ребенком.

Полученные данные о характере изменений плазменных и ликворных цитокинов при винкристиновой полиневропатии позволили не только сформировать патогенетическую модель и углубить теоретические знания о патогенезе ее развития, но и выделить цитокины, претендующие на роль биологических маркеров нейротоксичности, индуцированной винкристином, что имеет практическую ценность.

Значимым для практики представляется разработка и внедрение нового способа реабилитации, основанного на виртуальной технологии, для восстановительного лечения пациентов с двигательными нарушениями при винкристиновой полиневропатии, применение которого повысит качество оказания медицинской помощи в реализации лечебных мероприятий и сфокусирует внимание исследователей на дальнейшее изучение системы виртуальной реальности в реабилитации и проведение крупномасштабных исследований.

Результаты научного исследования нашли практическое применение и используются в деятельности отделений онкологического и реабилитационного профилей, включены в образовательные программы для обучения ординаторов и врачей на кафедре нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Сформулированные автором практические рекомендации отражают содержание работы, имеют ценные составляющие и могут быть использованы в практике врачей-неврологов, детских онкологов, реабилитологов, педиатров.

Оценка содержания диссертации и оформления работы

Диссертация Корякиной О.В. написана по общепринятому плану и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, глав с результатами собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Диссертационная работа изложена на 274 страницах, содержит 52 таблицы и 17 рисунков.

Во введении представлены данные, обосновывающие актуальность научной работы, цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость.

В первой главе диссертации изложен подробный обзор литературы, основанный на анализе 395 литературных источников, включая 298 зарубежных. Первоначально автором описаны общие аспекты токсичности химиотерапевтических препаратов при лечении острого лимфобластного лейкоза у детей с последующим детальным анализом проведенных работ по изучению факторов риска и клинико-нейрофизиологических особенностей винкристиновой полиневропатии. При этом подчеркнута наличие разобщенности эпидемиологических данных и отсутствие полноценных публикаций, отражающих клиническую характеристику данного химиоиндуцированного осложнения у пациентов детского возраста. Отдельно рассмотрена роль генетических маркеров в развитии винкристиновой

полиневропатии в имеющихся немногочисленных зарубежных исследованиях. В подглаве о патогенезе представлено несколько теорий о механизмах повреждения периферической нервной системы под воздействием винкристина с акцентом на участие цитокинов. Автором отмечено, что патогенетические закономерности при винкристиновой полиневропатии у детей не установлены. Особое внимание в литературном обзоре уделено описанию подходов к диагностике. При этом отсутствие клинико-диагностических критериев в детском возрасте обозначена как одна из ведущих проблем, которая требует решения для оптимизации протоколов лечения пациентов с онкогематологической патологией. Также в обзоре подробно обсуждаются терапевтические подходы коррекции неврологических симптомов при винкристиновой полиневропатии и раскрыта важная роль физических методов реабилитации, что подчеркивается большинством зарубежных исследователей в последние годы. В поиске способов совершенствования реабилитационных программ показаны перспективы использования технологии иммерсивной виртуальной реальности, изучение которой в детской онкологической практике не проводилось.

Во второй главе диссертации «Материалы и методы исследования» структурно представлен дизайн исследования, в логичной последовательности описаны этапы научной работы, уделено внимание всем использованным методам исследования и лечения. В комплексе диагностических инструментов следует отметить применение современных генетических и иммунохимических технологий. Объем материалов исследования, основанный на включении 200 пациентов на этапе анализа частоты развития винкристиновой полиневропатии и установления взаимосвязи с изучаемым генетическим маркером, 106 детей при определении клинико-электрофизиологических данных и особенностей течения заболевания, 118 пациентов при оценке результатов нейрометаболической и реабилитационной терапии, позволяет сделать доказательные выводы и обоснованные заключения.

В третьей главе представлена клинико-электронейромиографическая характеристика винкристиновой полиневропатии у детей. Автором проведен обстоятельный анализ неврологического статуса пациентов с описанием особенностей течения заболевания на фоне всего периода химиотерапии, продолжительность которого составила 2 года. Важный вклад диссертационной работы Корякиной О.В. в современную науку и практическое здравоохранение заключается в изучении генетической предрасположенности к винкристиновой полиневропатии, разработке способа оценки риска ее развития у детей с острым лимфобластным лейкозом, что имеет определяющее значение для индивидуальных подходов к наблюдению при химиотерапии. Приведенные клинические примеры отображают прогностическую значимость изучаемого генетического маркера для развития симптомов винкристиновой полиневропатии. Обращено внимание на недостаточную информативность метода традиционной объективной диагностики при полиневропатии, индуцированной винкристином, у детей с помощью электронейрографического исследования. Это обосновывает необходимость совершенствования диагностических мероприятий.

Четвертая глава, посвященная анализу цитокиновых маркеров, впечатляет объемом изученных показателей и их динамической оценкой на всех этапах химиотерапевтического лечения. Наглядность полученных данных представлена таблицами, тепловыми корреляционными картами, что облегчает восприятие материала. На основании проведенного исследования автором выделены значимые цитокины и с помощью ROC-анализа определена диагностическая эффективность лабораторных параметров для прогнозирования и диагностики винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, что подтверждено описанными клиническими примерами. Отдельный раздел отведен изучению патогенетических взаимосвязей цитокинов, имеющих важное значение при построении графической модели патогенеза поражения периферической нервной системы при токсическом воздействии винкристина. В завершении

четвертой главы предложен надежный алгоритм диагностики и прогнозирования винкристиновой полиневропатии у детей, основанный на доказанных биологических маркерах.

В пятой главе проанализированы результаты применения нейрометаболических препаратов: пиридоксина, тиоктовой кислоты и инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарной кислоты. Автором продемонстрирована клиническая эффективность их назначения в остром периоде винкристиновой полиневропатии у детей на основании оценки динамики субъективных и объективных показателей. Большой интерес представляет внедрение современной технологии для восстановительного лечения пациентов с двигательным дефицитом, основанной на иммерсивной виртуальной реальности. Оригинальность разработанного способа реабилитации подтверждается получением патента на изобретение. Малый объем выборки (20 человек) несколько не обесценивает полученные результаты и позволяет сделать приемлемые выводы, поскольку изучаемая выборка соотносится с генеральной совокупностью и используются соответствующие статистические методы.

В главе «Заключение» диссертант обобщает собственные исследования и проводит их анализ. Ознакомление с этой главой позволяет получить общее впечатление о результатах диссертационного исследования, определить новизну и практическую значимость работы.

Представленные выводы сформулированы логично и полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации сочетаются с результатами проведенного исследования.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат структурирован, полностью отражает основные результаты исследования, оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Принципиальных замечаний нет. Диссертационная работа заслуживает высокой оценки, приведенные ниже вопросы носят уточняющий характер и не влияют на положительную оценку работы.

1. Удалось ли оценить катамнез пациентов с ВП после окончания терапии ОЛЛ?

2. На основании анализа клинических проявлений, иммунологических и электронейрофизиологических параметров возможно ли выявить предикторы развития повторных эпизодов ВП?

3. Каким образом были сформированы подгруппы для проведения иммунологического исследования крови и ликвора, поскольку до инициации терапии винкристином признаков ВП не было?

4. При катамнестическом наблюдении у 62,2% рецидивировали симптомы ВП, различались ли последующие эпизоды по клинической картине?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Коряжиной Оксаны Валерьевны на тему: «Клинико-патогенетические закономерности развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, разработка новых способов диагностики, прогнозирования и восстановительного лечения», выполненная под научным консультированием доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Ковтун О.П., является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема совершенствования диагностики, прогнозирования, тактики ведения и реабилитации пациентов детского возраста с винкристиновой полиневропатии, что вносит важный вклад в теорию и практику современной неврологии. По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, методологии исследования и уровню внедрения диссертация полностью соответствует квалификационным требованиям, п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к

докторским диссертациям, а ее автор Корякина Оксана Валерьевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой неврологии,
доктор медицинских наук, доцент,
федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Новосибирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
3.1.24. Неврология



Л.А. Щепанкевич

Щепанкевич Лариса Александровна

Подпись д.м.н. Щепанкевич Л.А. ЗАВЕРЯЮ

Начальник отдела кадров



О.А. Кох

Кох О.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: +7 (383) 222-32-04
e-mail: rectorngmu@yandex.ru; сайт: <http://www.ngmu.ru>

«21» мая 2024 г.

Сведения о Щепанкевич Ларисе Александровне докторе медицинских наук, доценте, выступающей официальным оппонентом по диссертации

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

1	Фамилия, имя, отчество	Щепанкевич Лариса Александровна
2	Ученая степень	Доктор медицинских наук
3	Отрасль науки	Медицинские науки
4	Научная специальность, по которой защищена диссертация	14.01.11 – Нервные болезни
5	Ученое звание	Доцент
6	Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся основным местом работы на момент предоставления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии, заведующий кафедрой
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	630091, Сибирский федеральный округ, Новосибирская обл., г. Новосибирск, Красный проспект, 52, телефон 8 (383) 222-32-04, электронная почта: rectorngmu@yandex.ru, сайт: http://www.ngmu.ru
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	1. Болевая форма диабетической полинейропатии: фокус на улучшение качества жизни пациента / Л. А. Щепанкевич, М. М. Танащян, Ю. А. Николаев, Е. Г. Новикова, Б. Б. Пинхасов, М. А. Первунинская, К. В. Антонова. – DOI 10.17116/jnevgo201911905176 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 5. – С. 76–79. 2. Взаимосвязь сывороточного уровня ФНО-α с электронейрофизиологическими показателями проведения по нервным волокнам при периферической диабетической нейропатии / М. А. Первунинская, Л. А. Щепанкевич, И. А. Грибачева, Т. Ф. Попова, И. Н. Новикова, Е. В. Петрова, М. С. Щепанкевич. – DOI 10.31549/2541-8289-2021-4-36-39 // Сибирский медицинский вестник. – 2021. – № 4. – С. 36–39. 3. Роль воспаления в развитии диабетической полинейропатии и возможность его коррекции / Л. А. Щепанкевич, М. А. Первунинская, И. А. Грибачева, Т. Ф. Попова, Ю. А. Николаев, Е. В. Танеева, Е. В. Петрова, М. С. Щепанкевич. – DOI 10.17116/jnevgo202312304168 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. –

2023. – Т. 123, № 4. – С. 68–71.

4. Щепанкевич, Л. А. Роль неспецифического воспаления при развитии диабетической полинейропатии / Л. А. Щепанкевич, М. А. Первунинская. – DOI 10.31857/S1027813323040210 // Нейрохимия. – 2023. – Т. 40, № 4. – С. 348–352.

В соответствии с п. 28 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом Минобрнауки России от 13.01.2014 № 7, п. 22 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и п. 5.12 приказа Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» даю согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России и в единой информационной системе в сети «Интернет».

Заведующий кафедрой неврологии
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, доцент

Щепанкевич Л.А.

Подпись д.м.н. Щепанкевич Л.А. ЗАВЕРЯЮ

Начальник отдела кадров

«06» марта 2024 г.



Кох О.А.

Подпись заверяется ученым секретарем или начальником отдела кадров по основному месту работы, гербовой печатью

Примечание:

1. Каждый оппонент представляет о себе 1 экз. сведений.
2. Совет должен располагать этими сведениями к моменту решения вопроса о назначении оппонентов.
3. Работы оппонента (до 15) должны свидетельствовать о его компетентности в данной отрасли наук. В сведениях о работах должны быть приведены следующие данные (автор(ы), название монографии или статьи, издательство, год издания, объем работы. Диссертация и ее автореферат не могут фигурировать в качестве печатных работ

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой неврологии и медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктора медицинских наук, профессора Каракуловой Юлии Владимировны на диссертационную работу Корякиной Оксаны Валерьевны «Клинико-патогенетические закономерности развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, разработка новых способов диагностики, прогнозирования и восстановительного лечения», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология

Актуальность диссертационного исследования

Позитивные тенденции в детской онкогематологической практике, связанные с применением современных высокоэффективных протоколов лечения острого лимфобластного лейкоза, привели к увеличению выживаемости детей с онкологической патологией. Одновременно с этим назначение противоопухолевых препаратов сопровождается побочными эффектами, что нередко приводит к тяжелым последствиями и формированию инвалидности. При остром лимфобластном лейкозе среди нейротоксических осложнений химиотерапии особое внимание уделяется полиневропатии, индуцированной винкристином. Несмотря на достаточно большое число исследований и публикаций, посвященных изучению проблемы винкристиновой полиневропатии, многие вопросы остаются нерешенными. В частности, недостаточно фактических эпидемиологических данных о ее распространенности в педиатрической практике, в современной научной литературе представлены противоречивые материалы относительно клинической характеристики и особенностей течения заболевания у детей, что связано с отсутствием стандартизированных диагностических подходов. До сих пор не выявлено надежных предикторов винкристиновой полиневропатии, поэтому не определены четкие критерии к формированию групп риска и не разработаны эффективные стратегии своевременных профилактических мероприятий.

В настоящее время мало что известно о патофизиологических механизмах, лежащих в основе развития винкристиновой полиневропатии в детском возрасте. Отсутствие полноценных знаний о патогенезе затрудняет разработку доступных и информативных методов диагностики, эффективных алгоритмов, направленных на постановку диагноза. Многочисленные методы лечения,

разработанные для коррекции симптомов винкристиновой полиневропатии, не продемонстрировали своей эффективности у взрослых и детей, поэтому актуальным направлением является формирование доказательной базы в отношении новых как фармакологических, так и немедикаментозных способов терапии.

Таким образом, диссертационная работа Корякиной О.В. является актуальной и имеет важное практическое значение для современной неврологии.

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

Степень обоснованности результатов настоящего исследования определяется корректным выбором дизайна работы, соответствующего поставленным задачам, глубоким и всесторонним анализом научных публикаций. Сбор материала и его статистическая обработка выполнены с применением современных методов исследования. Полученные результаты проанализированы и сопоставлены с данными, представленными литературе. Все вышеперечисленное дает полное основание признать обоснованными научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации.

Научная новизна работы

Научная новизна настоящего диссертационного исследования несомненна и подтверждается следующими фактами. Автором, на основе углубленного изучения неврологического состояния детей с острым лимфобластным лейкозом, установлена высокая частота развития винкристиновой полиневропатии и представлен всесторонний анализ клинической характеристики с помощью комплексного обследования пациентов. На основании двухлетнего катамнестического наблюдения, соответствующего общей продолжительности химиотерапевтического лечения, показано рецидивирующее течение заболевания.

Настоящее исследование является первым, показавшим, что носительство однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *CEP72* связано с повышенным риском развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, проживающих на территории Российской Федерации. По результатам полученных данных разработан способ оценки риска развития винкристиновой полиневропатии.

Высокую научную ценность представляют полученные новые материалы о характере изменений цитокинов у пациентов с острым лимфобластным лейкозом в зависимости от развития винкристиновой полиневропатии, что позволило расширить теоретические знания о патогенетических закономерностях и дополнить схему патогенеза. Новаторским результатом настоящего исследования стала разработка алгоритма диагностики и

прогнозирования винкристиновой полиневропатии у детей на основе установленных «критических» значений и диагностических характеристик значимых цитокиновых показателей, которые заявлены автором как перспективные биологические маркеры.

В диссертационном исследовании разработан и внедрен комплексный подход к лечению винкристиновой полиневропатии у детей. Впервые показана клиническая эффективность применения пиридоксина, тиоктовой кислоты и инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарной кислоты в остром периоде полиневропатии. Научную новизну исследования представляет предложенный автором способ реабилитации для восстановительного лечения детей с винкристиновой полиневропатией, основанный на виртуальной технологии, при применении которого продемонстрированы многообещающие результаты, что обосновывает проведение крупномасштабных исследований и предполагает целесообразность его внедрения в практическую деятельность.

Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов, приведенных в работе, и обоснованность выводов диссертационного исследования Корякиной О.В. не вызывает сомнения и базируется на достаточном объеме собранного материала, использования современных методов исследования и статистической обработки полученных данных.

Материалы диссертации неоднократно обсуждались на российских и зарубежных научно-практических конференциях. Автором опубликовано 24 научных работ по теме исследования, в том числе 17 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные автором, на основании комплексного обследования, результаты позволили уточнить частоту развития и характер неврологических нарушений при винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, что необходимо в практике врача для выделения ранних и специфичных симптомокомплексов в рамках диагностики заболевания.

Практическая ценность заключается в определении прогностической значимости изучаемого генетического маркера у детей с винкристиновой полиневропатией, что послужило основанием для разработки способа оценки риска ее развития при лечении острого лимфобластного лейкоза. Перспективы практического применения фармакогенетического тестирования очевидны и направлены на формирование групп высокого риска для комплексного

обследования, индивидуального дозировании винкристина и превентивной терапии ожидаемой нейротоксичности.

Важным значением обладают предложенные автором теоретические положения, дополняющие и уточняющие патогенетические закономерности развития винкристиновой полиневропатии у детей, участие цитокинов в механизмах повреждения нервной ткани. Расширение знаний о патогенезе предъявляет новые требования не только к профессиональным знаниям, но и практическим навыкам современного врача, поскольку планирование тактики ведения пациента основывается на понимании сущности заболевания. Практическая ценность изучения цитокинов заключается в определении показателей, претендующих на роль биомаркеров нейротоксичности винкристина с установленными «критическими» значениями их концентрации для диагностики и прогнозирования. Представленный в работе алгоритм, основанный на приемлемом составе цитокинов, позволяет своевременно выявлять винкристиновую полиневропатию и формировать группы риска, что в целом, направлено на повышение качества оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

Практическая значимость исследования заключается и в разработке способа реабилитации пациентов для лечения в восстановительном периоде винкристиновой полиневропатии, основанного на виртуальной реальности, применение которого продемонстрировало положительные результаты, что аргументирует необходимость проведения дальнейших исследований для определения роли современных технологий в медицине.

Оценка содержания диссертационной работы и ее завершенность

Диссертация Корякиной О.В. представляет собой законченный труд, написана в научном стиле, изложена на 274 печатных страницах, содержит 52 таблицы и 17 рисунков. Состоит из введения, 5 глав, включая обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, заключения.

Введение диссертационной работы написано в соответствии с требованиями. Подробно излагаются сведения, демонстрирующие актуальность темы исследования, четко сформулированы цель и задачи, научно-практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава традиционно посвящена анализу публикаций по избранной проблеме. Обзор литературы написан вдумчиво, с охватом большого объема литературы. В главе представлены обобщенные данные о факторах риска, патогенезе, клинических проявлениях и методах диагностики винкристиновой полиневропатии у детей, а также фармакологические и немедикаментозные подходы к профилактике и лечению заболевания. Следует отметить, что до

настоящего времени большинство исследований и системных обзоров, посвященных изучению этого нейротоксического осложнения в детском возрасте, опубликованы в зарубежной литературе и отдельные статьи представлены отечественными авторами.

Вторая глава содержит информацию о материалах и методах исследования. Автором приведено подробное описание использованных в работе методов клинического, лабораторного и инструментального обследования, представлены способы лечения, методы статистической обработки данных. В целом, полнота объема материала, методология и качество проведения исследования соответствуют установленным требованиям и достаточны для решения поставленных задач.

В третьей главе диссертант анализирует результаты полученные при комплексном обследовании детей с острым лимфобластным лейкозом в соответствии с развитием винкристиновой полиневропатии и характеризует факторы риска, клинико-нейрофизиологические особенности заболевания. Особо следует отметить подглаву, посвященную оценке взаимосвязи между изучаемым генетическим маркером и винкристиновой полиневропатией. Показано, что однонуклеотидный полиморфизм rs924607 в гене *CEP72* ассоциируется с высоким риском развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом и является перспективным прогностическим генетическим маркером.

В четвертой главе проведен анализ цитокиновых показателей плазмы крови и ликвора. На основании полученных результатов автором выделены цитокины, претендующие на роль потенциальных биологических маркеров. При построении ROC-кривых установлены «критические» значения их концентрации, при которых увеличивается риск развития винкристиновой полиневропатии, что послужило основой для разработки алгоритма диагностики и прогнозирования. Интерес представляют и выделенные патогенетические закономерности, отражающие участие маркеров воспаления на фоне снижения продукции нейротрофических и васкулоэндотелиальных факторов роста.

В пятой главе представлены результаты применения нейрометаболических препаратов пиридоксина, тиоктовой кислоты и инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарная кислота (цитофлавин), допустимость назначения которых у детей была одобрена локальным этическим комитетом ГАУЗ СО «ОДКБ» и врачебной комиссией ГАУЗ СО «ОДКБ» по назначению лекарственных препаратов «off-label». Показатели клинических шкал и тестов, электрофизиологического исследования оценены автором в динамике. Получено преимущество включения в курс лечения пиридоксина и инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарной кислоты, что является важным

дополнением к сопроводительной терапии пациентов детского возраста. Оригинальным является опыт применения современной технологии в реабилитации пациентов с двигательным дефицитом в восстановительном периоде винкристиновой полиневропатии.

В «Заключении» представлены все разделы диссертации, автор анализирует полученные результаты и сравнивает их с научными исследованиями из литературных источников. По итогам проведенной работы сформулировано 6 последовательных выводов, которые полностью соответствуют цели и задачам, даны четкие практические рекомендации.

Изложение текста диссертации логично и структурировано, работа выполнена на высоком методическом уровне.

Аннотация полностью отражает содержание диссертации, включает все основные разделы, в соответствии с требованиями нормативных документов, имеет правильное оформление.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Корякиной О.В. не имею. Из непринципиальных замечаний, которые не умаляют суть и новизну работы нужно отметить использование ссылок на источники литературных данных в главах собственных исследований, которые, как правило, представляются в 1 главе и при обсуждении полученных результатов в заключении. В качестве дискуссии хотелось бы автору задать следующие вопросы:

1. Охарактеризуйте цитокиновый статус 4 детей с необратимыми неврологическими симптомами.
2. Были ли получены корреляции цитокинов с показателями ЭНМГ у пациентов с винкристиновой полинейропатией?
3. Можно ли вычлнить степень влияния на нервную систему самого острого лимфобластного лейкоза от химиоиндуцированной полинейропатии по показателям цитокинового статуса?
4. Как рандомизировались группы для проведения иммерсивной виртуальной реальности?
5. Что можно изменить в тактике ведения детей с острым лимфобластным лейкозом, если у них выявлен генотип ТТ или СТ, повышенный уровень IL-13 и BDNF до применения химиотерапии?

Заключение

Диссертационная работа Корякиной Оксаны Валерьевны «Клинико-патогенетические закономерности развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, разработка новых способов диагностики, прогнозирования и восстановительного лечения» является

самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования решена научная проблема – совершенствование оказания медицинской помощи детям с винкристиновой полиневропатии, получающих химиотерапию по поводу острого лимфобластного лейкоза, что имеет важное научно-практическое значение для неврологии.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, диссертационная работа «Клинико-патогенетические закономерности развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, разработка новых способов диагностики, прогнозирования и восстановительного лечения» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), а ее автор Корякина Оксана Валерьевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой неврологии и медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Каракулова Юлия Владимировна

Дата: 03.05.2024

Подпись д.м.н., профессора Каракуловой Ю.В. заверяю.

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д.26

Телефон: +7 (342) 217-20-20

Е-mail: rector@psma.ru

Официальный сайт: https://psma.ru

«03» мая 2024 г.

Сведения о Каракуловой Юлии Владимировне докторе медицинских наук, профессоре, выступающем официальным оппонентом по диссертации

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

1	Фамилия, имя, отчество	Каракулова Юлия Владимировна
2	Ученая степень	Доктор медицинских наук
3	Отрасль науки	Медицинские науки
4	Научная специальность, по которой защищена диссертация	14.00.13 – Нервные болезни
5	Ученое звание	Профессор
6	Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся основным местом работы на момент предоставления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии и медицинской генетики, заведующий кафедрой
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д.26, телефон 8(342) 217-20-20, электронная почта: rector@psma.ru , сайт: www.psma.ru
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	<p>1. Лечение и реабилитация больных с неврологическими нарушениями после перенесенного COVID-19. Резолюция Международного форума экспертов / О. С. Левин, В. В. Ващилин, С. Пикия, Д. Р. Хасанова, С. Т. Туруспекова, А. Н. Боголепова, А. А. Шмонин, М. Н. Мальцева, И. А. Вознюк, С. Н. Янишевский, Д. К. Гусейнов, Ю. В. Каракулова, Ф. Х. Обидов. – DOI 10.17116/jnevro202312302144 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 2. – С. 44–51.</p> <p>2. Патофизиологические и биомеханические основы индуцированных растяжением травм периферических нервов / Ю. В. Каракулова, Г. З. Клоян, С. В. Муравьев, И. Д. Шитоев, В. Н. Никитин, М. Д. Иванова. – DOI 10.54101/ACEN.2023.3.7 // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2023. – Т. 17, № 3. – С. 57–65.</p> <p>3. Karakulova, Y. V. Biomarkers for the Development and Progression of Diabetic Polyneuropathy / Y. V. Karakulova, T. A. Filimonova. – DOI 10.1007/s11055-021-01090-6 // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2021. – Vol. 51, iss. 4. – Pp. 444–449.</p>

4. Клинико-лабораторные маркеры ранней диагностики диабетической полинейропатии / Ю. В. Каракулова, Д. Ю. Соснин, Т. А. Филимонова, И. В. Некрасова. – DOI 10.17816/pmj384121-128 // Пермский медицинский журнал. – 2021. – Т. 38, № 4. – С. 121–128.
5. Возможности реабилитации пациентов с неврологическими проявлениями и последствиями новой коронавирусной инфекции. Роль нейротрофической терапии в реабилитационном процессе. Резолюция Форума экспертов / О. С. Левин, Д. Р. Хасанова, В. В. Машин, Ю. В. Каракулова, О. В. Курушина, Е. Ю. Антохин, Т. В. Решетова, М. В. Нестерова, М. Р. Бекузарова, Н. А. Корягина, С. М. Карпов, И. В. Черникова. – DOI 10.24412/2226-0757-2021-12380 // Нервные болезни. – 2021. – № 4. – С. 67–73.
6. Каракулова, Ю. В. Биомаркеры развития и прогрессирования диабетической полинейропатии / Ю. В. Каракулова, Т. А. Филимонова. – DOI 10.17116/jnevro202012008170 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 8. – С. 70–75.
7. Идиопатическая рецидивирующая множественная невропатия краниальных нервов / Т. В. Байдина, М. А. Данилова, Т. В. Ожгибесова, Ю. В. Каракулова, Е. С. Шишкина. – DOI 10.25694/URMJ.2019.13.05 // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 13(181). – С. 5–7.
8. Каракулов, А. О. Боль как "сторожевой пес" развития синдрома диабетической стопы / А. О. Каракулов, В. А. Самарцев, Ю. В. Каракулова // Российский журнал боли. – 2019. – Т. 17, № S1. – С. 113–114.

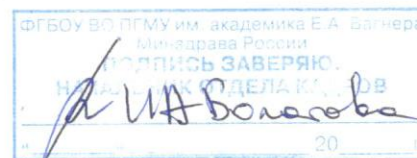
В соответствии с п. 28 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом Минобрнауки России от 13.01.2014 № 7, п. 22 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и п. 5.12 приказа Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» даю согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России и в единой информационной системе в сети «Интернет».

Заведующий кафедрой неврологии и медицинской генетики
ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский
университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Каракулова Ю.В.

« 03 » мая 2024 г.



Отзыв официального оппонента,

научного руководителя федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Румянцева Александра Григорьевича на диссертационную работу Корякиной Оксаны Валерьевны «Клинико-патогенетические закономерности развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, разработка новых способов диагностики, прогнозирования и восстановительного лечения», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология

Актуальность темы диссертационного исследования

Ежегодно в Российской Федерации диагностируют около 3000 случаев острого лимфобластного лейкоза, половина из них приходится на детей и подростков. Острый лимфобластный лейкоз относится к наиболее распространенным видам рака у детей и самой частой причиной смерти в возрасте до 18 лет. Благодаря современным методам диагностики и терапии этого заболевания значительно улучшился прогноз с увеличением продолжительности жизни пациентов. Фармакологические достижения при остром лимфобластном лейкозе демонстрируют возможности современной полихимиотерапии, а также ключевое значение организации многоцентровых рандомизированных исследований и максимально быстрого внедрения оптимизированных протоколов лечения в практику здравоохранения.

Эффективность химиотерапевтического метода не вызывает сомнений, однако его применение в полном объеме ограничивается развитием токсических эффектов, что требует модификации доз противоопухолевых препаратов, изменения режима их введения, а иногда обсуждения целесообразности продолжения химиотерапии. Также с увеличением продолжительности жизни пациентов и сроков наблюдения за ними нарастает частота развития поздних осложнений противоопухолевого лечения.

По данным ряда научных исследований, примерно у трети больных при проведении химиотерапии возникают неврологические расстройства.

Проявления нейротоксичности характеризуются поражением разных уровней центральной и периферической нервной системы, варьируют от легких обратимых до тяжелых с необратимыми последствиями. При лечении острого лимфобластного лейкоза в структуре химиоиндуцированных осложнений со стороны нервной системы одно из ведущих мест занимает полиневропатия, которая развивается при назначении винкристина. Периферическая нейротоксичность относится к основным побочным эффектам препарата и связана с его механизмом действия.

Несмотря на изучение винкристиновой полиневропатии, многие вопросы остаются нерешенными и требуют уточнения. До настоящего времени не выявлено факторов риска, которые имеют прогностическую значимость. Общеизвестно, что риск возникновения побочных эффектов у человека находится под влиянием генетических факторов организма-хозяина, влияющих на метаболизм и активность лекарственного препарата. Поэтому, важной задачей является поиск генетических маркеров, что послужит основой для персонализации лечения и профилактики лекарственной токсичности.

До сих пор диагностика винкристиновой полиневропатии основана на комплексе клинико-инструментальных методов. Однако возможности применения их в детской практике ограничены для определения доклинических проявлений, оценки степени тяжести и прогнозирования. Соответственно, одним из актуальных направлений является поиск доступных и информативных биологических маркеров нейротоксичности винкристина. Спектр специфических лабораторных диагностических методов лимитирован и ещё не сформировалась концепция лабораторного мониторинга пациентов с химиоиндуцированной полиневропатией, а между тем поиск биомаркеров нейротоксичности, необходим для понимания патогенетической основы повреждения нервной ткани, которые до конца не ясны, и разработки новых диагностических подходов.

Лечение и профилактика винкристиновой полиневропатии не разработано. Эффективные терапевтические стратегии зависимые от генетически-

детерминированного ответа хозяина не изучены. В последние годы обсуждается роль реабилитационных программ, которые относятся к многообещающим, но недостаточно изученным способам терапии. На современном этапе особенно важная роль отводится внедрению цифровых технологий иницирующей новые терапевтические подходы в реабилитации неврологических нарушений при химиоиндуцированной полиневропатии.

Таким образом, понимание механизмов развития нейротоксических эффектов, своевременная диагностика, профилактика и лечение таких состояний являются приоритетными задачами клинической медицины. Поэтому диссертационное исследование Корякиной О.В. является актуальным и имеет важное практическое значение.

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

Степень обоснованности научных положений диссертационной работы Корякиной О.В. подтверждается достаточным объемом проведенных исследований, приемлемостью методологических подходов, применением современных методов статистической обработки полученных результатов. Дизайн исследования соответствует целям и задачам работы. Научные положения базируются на достаточном размере клинического материала с полноценным объемом проведенных обследований. Диссертантом ясно обозначена цель исследования. Положения, выносимые на защиту, сформулированы четко, соответствуют цели, задачам и полученным результатам исследования. Для решения поставленных задач автором выполнено клиническое наблюдение пациентов с применением необходимых современных лабораторных и инструментальных методов обследования. Представленные в диссертации выводы и рекомендации основаны на научных данных, полученных в процессе исследования, являются итогом их логического анализа и структурирования.

Научная новизна и практическая значимость результатов исследования

Научная новизна диссертационной работы Корякиной О.В. не вызывает сомнений. На основании комплексной оценки неврологического состояния детей с острым лимфобластным лейкозом, получающих химиотерапию, установлена высокая частота развития винкристиновой полиневропатии, определен клинический фенотип и особенности течения этого заболевания. Автором показано, что в структуре неврологических нарушений преобладают двигательные и чувствительные симптомы, имеющие рецидивирующий характер течения у большинства пациентов и стойкие электрофизиологические изменения на фоне длительной химиотерапии. Диссертантом проанализированы факторы риска и определено значение однонуклеотидного варианта в гене, который кодирует центросомный белок 72. Впервые доказана его ассоциация с высоким риском развития винкристиновой полиневропатии у российских детей, разработан способ прогнозирования, основанный на оценке изучаемого генетического маркера.

В ходе исследования получены новые данные о последовательности и характере изменений цитокинов плазмы крови и ликвора у детей с острым лимфобластным лейкозом в зависимости от развития винкристиновой полиневропатии, что позволило автору сформулировать патогенетические закономерности и расширить знания о патогенезе, а также выделить цитокины, претендующие на роль диагностических и прогностических биомаркеров нейротоксичности винкристина. Автором разработан алгоритм диагностики и прогнозирования винкристиновой полиневропатии, основанный на результатах проведенного исследования.

В диссертации Корякиной О.В. впервые применена новая технология для восстановительного лечения детей с двигательными нарушениями при винкристиновой полиневропатии. Показано, что разработанный способ реабилитации позволяет улучшить клинические показатели и снизить степень

тяжести неврологического дефицита. Важно отметить проведенную оценку безопасности и хорошую переносимость предлагаемого способа.

Практическая ценность работы хорошо прослеживается во всей работе, которая четко сформулирована в выводах и рекомендациях. В диссертации представлены и научно обоснованы новые подходы к диагностике, прогнозированию и лечению винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, которые внедрены в практическую деятельность отделений онкологического профиля и медицинской реабилитации лечебных учреждений г. Екатеринбурга и Челябинска, а также могут быть рекомендованы к широкому применению на территории Российской Федерации, что повысит качество оказания специализированной помощи детям с онкогематологической патологией. Важен вклад диссертационного исследования в образовательный процесс для подготовки ординаторов и врачей по специальности «неврология» на кафедре нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Достоверность полученных результатов

Достоверность результатов диссертационного исследований Корякиной О.В. подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе цели и задачам. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно продемонстрированными в таблицах и рисунках. Подготовка, анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Материалы диссертации представлены и обсуждены на российских и международных научно-практических конференциях. По теме научной работы опубликовано 24 печатных работ, в том числе 17 публикаций в изданиях,

рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Результаты диссертационного исследования явились основой для разработки патентов на изобретение и дополнительной профессиональной образовательной программы повышения квалификации врачей по специальности «неврология».

Оценка содержания и качества оформления диссертационной работы

Диссертационная работа представлена на 274 страницах машинописного текста, оформлена в традиционном стиле, состоит из введения и 5 глав: обзора литературы, методологии и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Иллюстрирована 17 рисунками, включающими диаграммы, схемы, фотографии, 52 таблицами, что улучшает восприятие материала. Библиографический список содержит 395 источников литературы (97 отечественных и 298 зарубежных). В приложениях приведены шкалы, опросники, тесты, которые используются в работе. Диссертация написана грамотно, имеет научный стиль с четкой и логичной последовательностью изложенного текста.

Во введении убедительно описана актуальность проблемы, научно сформулированы цель и задачи исследования. Аргументировано представлена научная новизна, определена практическая и теоретическая значимость работы. Основные положения, выносимые на защиту, в полной мере раскрывают основные результаты, полученные автором в процессе исследования.

В главе 1 представлен литературный обзор, состоящий из 4 подглав, где диссертант проводит анализ современных источников зарубежной и отечественной литературы, всесторонне и ясно обосновывает значимость проблемы, обобщает и аналитически оценивает результаты проведенных исследований в области темы научной работы. Следует отметить, что внимание уделено всем направлениям. В начале представлены общие аспекты токсических эффектов химиотерапевтических препаратов при лечении острого лимфобластного лейкоза, затем рассматриваются вопросы нейротоксичности с

подробным описанием винкристиновой полиневропатии, которая является одним из частых осложнений химиотерапии. Интересным решением в обзоре является представление таблиц, в которых резюмируются имеющиеся в источниках литературы результаты исследований.

В главе 2 дана характеристика материалов и методов, использованных автором в научной работе. Схематично представлен дизайн исследования с описанием 6 этапов и критериев отбора пациентов, в полном объеме представлены методы исследования и лечения. Всего под наблюдением находилось 200 детей с острым лимфобластным лейкозом, которые в зависимости от развития винкристиновой полиневропатии были разделены на две группы. С помощью современных методов, включающих генетическое и иммунологическое исследование, проведено комплексное обследование пациентов.

В главе 3 представлена общая характеристика исследуемой группы детей и углубленная оценка неврологического состояния с определением факторов риска. Автором показана взаимосвязь между изучаемым генетическим маркером и частотой развития винкристиновой полиневропатии, установлена его диагностическая значимость. Особого внимания заслуживает подробное описание неврологических симптомов с результатами проведенного электрофизиологического исследования. Важными являются данные, полученные при катамнестическом наблюдении пациентов на всех этапах химиотерапии, которые продемонстрировали рецидивирующий характер течения винкристиновой полиневропатии у 62,2% детей и наличие последствий у 8,5% больных.

В главе 4 диссертантом проводится анализ цитокинов плазмы крови и ликвора у пациентов в двух подгруппах с учетом развития полиневропатии, индуцированной винкристином. Следует отметить разнообразие и количество изучаемых показателей. Проведена оценка 45 цитокинов из числа интерлейкинов, хемокинов и факторов роста на разных этапах химиотерапевтического лечения. Полученные результаты позволили, во-

первых, выделить патогенетические закономерности и составить схему патогенеза. Во-вторых, установить потенциальные маркеры винкристиновой нейротоксичности, разработать алгоритм диагностики и прогнозирования.

В главе 5 проанализированы результаты комплексного лечения винкристиновой полиневропатии с назначением нейрометаболической терапии в остром периоде и разработанного способа реабилитации с помощью системы виртуальной реальности в восстановительном периоде. Автором показана эффективность изучаемых препаратов, применение которых улучшило неврологическое состояние пациентов. Интересен опыт использования новой технологии для восстановительного лечения детей, имеющих двигательный дефицит при винкристиновой полиневропатии. Полученные результаты, свидетельствующие о положительной динамике в клинической картине по всем измерительным методикам, определяют высокий потенциал внедрения этой инновации в практическую деятельность.

В заключении автор обобщает и анализирует результаты проведенного исследования, что демонстрирует глубокое осмысление выявленных взаимосвязей и закономерностей. Выводы и практические рекомендации логично формируются, являются обоснованными, достоверными, соответствующими поставленной цели и задачам.

Автореферат полностью отвечает основным положениям диссертации и содержит все разделы, оформлен согласно требованиям нормативных документов.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе не имею.

Заключение

На основании вышеизложенного следует заключить, что диссертационная работа Корякиной Оксаны Валерьевны на тему: «Клинико-патогенетические закономерности развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, разработка новых способов диагностики, прогнозирования и восстановительного лечения», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора, академика РАН

Ковтун О.П., является законченным научно-квалификационным трудом, который содержит решение актуальной научной проблемы – оптимизация тактики ведения пациентов детского возраста с полиневропатией, индуцированной винкристином, при лечении острого лимфобластного лейкоза, основанная на совершенствовании диагностики, прогнозирования и сопроводительного лечения.

Диссертация полностью соответствует квалификационным требованиям, п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. в действующей редакции, а ее автор Корякина Оксана Валерьевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Официальный оппонент:

Научный руководитель,
д.м.н., профессор, академик РАН,
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр детской
гематологии, онкологии и иммунологии
имени Дмитрия Рогачева» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
3.1.21. Педиатрия
3.1.28. Гематология и переливание крови



Румянцев А.Г.

Подпись академика РАН, профессора, д.м.н. Румянцева Александра Григорьевича заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России,
профессор, доктор медицинских наук

Спиридонова Е.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГСП-7, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; тел.: +7 495 287 65 88
e-mail: info@fnkc.ru; сайт: https://fnkc.ru

«22» апреля 2024 г.

Сведения о Румянцеве Александре Григорьевиче докторе медицинских наук, профессоре, академике РАН, выступающем официальным оппонентом по диссертации Корякиной Оксаны Валерьевны на тему «Клинико-патогенетические закономерности развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, разработка новых способов диагностики, прогнозирования и восстановительного лечения», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология

1	Фамилия, имя, отчество	Румянцев Александр Григорьевич
2	Ученая степень	Доктор медицинских наук
3	Отрасль науки	Медицинские науки
4	Научная специальность, по которой защищена диссертация	3.1.21. Педиатрия 3.1.28. Гематология и переливание крови
5	Ученое звание	Профессор, академик РАН
6	Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся основным местом работы на момент предоставления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	ГСП-7, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; тел.: +7 495 287 65 88 e-mail: info@fnkc.ru; сайт: https://fnkc.ru
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	1. Prognostic value of minimal residual disease measured by fusion-gene transcript in infants with KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukaemia treated according to the MLL-Baby protocol / G. Tsaur, T. Riger, A. Demina, T. Verzhbitskaya, O. Strenева, O. Makarova, L. Fechina, A. Solodovnikov, A. Popov, N. Miakova, A. Karachunskiy, A. Roumiantsev, A. Kustanovich, E. Shorikov, E. Lapotentova, O. Aleinikova, E. Boichenko, K. Kondratchik, N. Ponomareva. – DOI 10.1111/bjh.17304 // British Journal of Haematology. – 2021. – Vol. 193, iss. 6. – Pp. 1151–1156. 2. Персонафицированная физическая реабилитация детей с онкологическими заболеваниями / С. М. Чечельницкая, А. В. Баербах, Д. В. Жук, В. А. Никулин, А. Г. Румянцев, Ю. В. Сарайкин. – DOI 10.24110/0031-403X-2021-100-3-61-69 // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 3. – С. 61–69. 3. Прогностическая роль различных перестроек 11q23/KMT2A у детей первого года жизни с острым лимфобластным лейкозом / Г. А. Цаур, Т. О. Ригер, А. М. Попов, А. М. Кустанович, Ю. В. Ольшанская, Т. В. Наседкина, А. Г. Солодовников, Е. В. Шориков, А.

	<p>Rumyantseva, A. I. Karachunsky, V. N. Kasatkin, A. F. Karelin, V. N. Anisimov, E. V. Zhukovskaya, A. G. Rumyantsev. – DOI 10.4081/hr.2019.7946 // Hematology Reports. – 2019. – Vol. 11, iss. 3. – Pp. 70–74.</p> <p>9. Принципы и методы оказания помощи детям, перенесшим онкологические заболевания, на втором этапе реабилитации / В. Н. Касаткин, С. М. Чечельницкая, Е. В. Глебова, Е. В. Жуковская, А. Ю. Вашура, А. Ф. Карелин, А. Г. Румянцев // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2019. – Т. 1, № 2. – С. 3–9.</p> <p>10. Паспортизация службы детской гематологии-онкологии в субъектах Российской Федерации на основе инфографического картирования / С. А. Коган, Я. А. Ердомаева, Т. Г. Серик, Д. В. Бирлюкова, Г. И. Серик, К. И. Киргизов, С. Р. Варфоломеева, А. Г. Румянцев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019. – Т. 6, № 1. – С. 20–27.</p>
--	---

В соответствии с п. 28 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом Минобрнауки России от 13.01.2014 № 7, п. 22 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и п. 5.12 приказа Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» даю согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России и в единой информационной системе в сети «Интернет».

Научный руководитель
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
 детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»
 Минздрава России
 доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

«11» марта 2024 г.

Подпись академика РАН, профессора, доктора медицинских наук Румянцева А.Г. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
 им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России,
 профессор, доктор медицинских наук



(Handwritten signature of A.G. Rumyantsev)

Румянцев А.Г.

(Handwritten signature of E.A. Spiridonova)

Спиридонова Е.А.