

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.074.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

Аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 14.06.2024 г. № 8

О присуждении Корякиной Оксане Валерьевне, гражданство Российское, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Клинико-патогенетические закономерности развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, разработка новых способов диагностики, прогнозирования и восстановительного лечения» по специальности 3.1.24. Неврология принята к защите 13.03.2024 г., протокол заседания № 6 диссертационным советом 21.2.074.03, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (620028, Российская Федерация, обл. Свердловская (66), г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, Приказы Рособнадзора № 420-277 от 07.03.2008 г. и № 1925-1422 от 09.09.2009 г.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Клинико-иммунологические особенности течения эпилептических пароксизмов у детей и обоснование иммунокорригирующей терапии» по специальности «Педиатрия» защитила в 2007 году в диссертационном совете Д 208.102.02, созданном на базе государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». С 2003 по 2011 гг. работала ассистентом и далее с 2011 года по настоящее время доцентом кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В 2013 году присвоено ученое звание доцента. С 01.02.2022 г. зачислена в докторантуру при ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России сроком на 3 года для подготовки диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в соответствии с планом научных исследований (регистрационный номер: АААА-А16-116060710054-7 от 07/06/2016).

Научный консультант — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН **Ковтун Ольга Петровна**, ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Щепанкевич Лариса Александровна — доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой неврологии;

Каракулова Юлия Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой неврологии и медицинской генетики;

Румянцев Александр Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель;

— дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация — федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (г. Москва) в своем положительном отзыве, подписанном Супоной Натальей Александровной, доктором медицинских наук, профессором, член-корр. РАН, директором Института нейрореабилитации и восстановительных технологий, главным научным сотрудником, указала, что 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» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной проблемы по установлению клинико-патогенетических закономерностей развития винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, разработке и внедрению комплекса мероприятий, направленных на совершенствование диагностики, прогнозирования и лечения, что имеет ценное научное и практическое значение для неврологии. По актуальности темы, научной

новизне и практической значимости, объему проведенного исследования и достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов и глубине анализа полученных данных, диссертационная работа полностью отвечает требованиям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г., в действующей редакции, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Соискатель ученой степени имеет 89 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации — 24 публикации, из них 17 работ — в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень, рекомендованный Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 9 — в научных изданиях, входящих в Международные базы данных (Scopus и др.), одна глава в руководстве для врачей, получено 2 патента на изобретение. Общий объем опубликованных по диссертации работ — 167 страниц, авторский вклад 70–85%. Диссертация проверена в системе «Антиплагиат», процент оригинальности составил 92,04%.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Изучение возможности реабилитации с помощью виртуальной реальности у ребенка с неврологическим осложнением, возникшем на фоне химиотерапии при остром лимфобластном лейкозе / **О. В. Корякина**, Е. Ю. Москвина, О. П. Ковтун, А. В. Казаева, А. А. Сафронов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 9-2. – С. 85–89.

2. Ковтун, О. П. Потенциальные лабораторные маркеры винкристин-индуцированной периферической невропатии / О. П. Ковтун, В. В. Базарный, **О. В. Корякина**. – DOI 10.15690/vramn2007 // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2022. – Т. 77, № 3. – С. 208–213.

3. The Study of the Cerebrospinal Fluid Cytokine Profile in Children with Acute Lymphocytic Leukemia and Neurotoxic Side Effects of Chemotherapy / V. V. Bazarnyi, O. P. Kovtun, **O. V. Koryakina**, L. G. Polushina, A. Yu. Maksimova. – DOI 10.1134/S1990750822010036 // Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry. – 2022. – Vol. 16, No. 1. – P. 74–77.

4. Винкристиновая полинейропатия у детей с острым лимфобластным лейкозом: взаимосвязь с генетическим вариантом rs924607 в гене *CEP72* / **О. В. Корякина**, О. П. Ковтун, Г. А. Цаур, Е. В. Цыганко, Л. Г. Фечина, В. В. Базарный // Альманах клинической медицины. – 2023. – Т. 51, № 3. – С. 163–170.

5. Роль нейротрофических факторов роста при винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом / **О. В. Корякина**, О. П. Ковтун, В. В. Базарный, Л. Г. Фечина // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – Т.17, № 2. – С. 261–270.

На автореферат диссертации поступили положительные отзывы от:

- **Искры Дмитрия Анатольевича**, доктора медицинских наук, профессора кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург;
- **Беловой Анны Наумовны**, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой медицинской реабилитации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород;
- **Карпова Сергея Михайловича**, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ставрополь;
- **Левитиной Елены Владиславовны**, доктора медицинских наук, профессора кафедры детских болезней и поликлинической педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень.

В отзывах дана положительная оценка диссертационной работы, отмечена актуальность, научная новизна и практическая значимость полученных результатов. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата диссертации Корякиной О.В. нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован их высокой квалификацией, наличием научных работ и публикаций, соответствующих теме диссертации. Ведущая организация является крупнейшим научным учреждением Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в котором накоплен обширный научно-исследовательский и лечебно-диагностический опыт в области неврологии, включая патологию периферической нервной системы.

1. Гришина Д. А. Нейрофизиологические дифференциально-диагностические маркеры при наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления и хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии / Д. А. Гришина, **Н. А. Супонева** // Нервно-мышечные болезни. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 52–67.

2. Гришина Д. А. Дифференциальная диагностика хронических приобретенных демиелинизирующих полинейропатий / Д. А. Гришина, **Н. А. Супонева**, М. А. Пирадов // Российский неврологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 6. – С. 41–50.

3. Мультифокальная моторная невропатия: клиничко-нейрофизиологическая характеристика долгосрочного течения болезни / Д.

- А. Гришина, **Н. А. Супонева**, Т. А. Тумилович, М. А. Пирадов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16, № 1. – С. 42–48.
4. 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 // Сибирский медицинский вестник. – 2021. – № 4. – С. 36–39.
5. 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 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123. – № 4. – С. 68–71.
6. Щепанкевич, Л. А. Роль неспецифического воспаления при развитии диабетической полинейропатии / **Л. А. Щепанкевич**, М. А. Первунинская // Нейрохимия. – 2023. – Т. 40, № 4. – С. 348–352.
7. Каракулова Ю. В. Биомаркеры развития и прогрессирования диабетической полинейропатии / **Ю. В. Каракулова**, Т. А. Филимонова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 8. – С. 70–75.
8. Клинико-лабораторные маркеры ранней диагностики диабетической полинейропатии / **Ю. В. Каракулова**, Д. Ю. Соснин, Т. А. Филимонова, И. В. Некрасова // Пермский медицинский журнал. – 2021. – Т. 38, № 4. – С. 121–128.
9. Karakulova, Y. V. Biomarkers for the Development and Progression of Diabetic Polyneuropathy / **Y. V. Karakulova**, Т. А. Filimonova // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2021. – Vol. 51, iss. 4. – Pp. 444–449.
10. 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.
11. Персонифицированная физическая реабилитация детей с онкологическими заболеваниями / С. М. Чечельницкая, А. В. Баербах, Д. В. Жук, В. А. Никулин, **А. Г. Румянцев**, Ю. В. Сарайкин // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 3. – С. 61–69.
12. 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. Tsaour, 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 // British Journal of Haematology. – 2021. – Vol. 193, iss. 6. – Pp. 1151–1156.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- *разработана* научная концепция, позволившая определить новые закономерности развития винкрестиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом с выявлением клинического фенотипа и патогенетических аспектов, что позволило расширить научные знания, комплекс базовых диагностических и лечебных методов для оптимизации тактики ведения пациентов;
- *доказан* значимый вклад носительства однонуклеотидного варианта rs924607 в гене *CEP72* в прогнозирование развития винкрестиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, проживающих на территории Российской Федерации;
- *установлен* характер и динамика изменений плазменных и ликворных цитокинов у детей с острым лимфобластным лейкозом при развитии винкрестиновой полиневропатии, который уточняет и дополняет знания о механизмах, лежащих в основе поражения периферической нервной системы;
- *определен* спектр цитокинов и их «критические» концентрации при развитии винкрестиновой полиневропатии у детей, которые рассматриваются как потенциальные диагностические и прогностические маркеры;
- *разработан* принципиально новый алгоритм диагностики и прогнозирования винкрестиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, созданный на основе установленных биологических маркеров;
- *предложен* оригинальный подход к проведению восстановительного лечения детей с двигательными нарушениями при винкрестиновой полиневропатии с помощью разработанного способа физической реабилитации, основанного на современной технологии иммерсивной виртуальной реальности.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- *доказаны* положения, вносящие вклад в расширение представлений о клинико-патогенетических закономерностях развития винкрестиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом, формирующие новые подходы к диагностике, прогнозированию и лечению данного нейротоксического расстройства;
- *применительно к проблематике диссертации результативно использован* комплекс клинических, лабораторных, молекулярно-генетических и инструментальных методов обследований, средств математического анализа и статистической обработки полученных данных;
- *изложены* доказательства взаимосвязи между генетическими вариантами rs924607 в гене *CEP72* и высоким риском развития винкрестиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом;

- изучен клинический фенотип и особенности течения винкристиновой полиневропатии у детей на основании динамического наблюдения, соответствующего общей продолжительности химиотерапевтического лечения;
- раскрыты патогенетические закономерности развития винкристиновой полиневропатии у детей, определяющие роль цитокинов в нейровоспалительных и нейродегенеративных механизмах поражения периферической нервной системы при токсическом воздействии винкристина, что дополнило модель патогенеза;
- выявлены цитокины, претендующие на роль диагностических и прогностических биомаркеров винкристиновой полиневропатии у детей с установленными «критическими» значениями концентрации;
- разработан алгоритм диагностики и прогнозирования винкристиновой полиневропатии с помощью определения патогенетически обоснованных цитокинов и генотипирования однонуклеотидного полиморфизма rs924607 в гене *SEPT2*;
- проведена оптимизация существующего сопроводительного лечения детей с винкристиновой полиневропатией с помощью нейрометаболической терапии и разработан новый способ физической реабилитации, основанный на виртуальной технологии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- разработаны и внедрены в практическую деятельность медицинских организаций новый способ физической реабилитации детей с винкристиновой полиневропатией, а также алгоритм диагностики и прогнозирования данного заболевания;
- определены перспективы практического использования молекулярно-генетического исследования, направленного на идентификацию генетического предиктора для выявления группы пациентов с высоким риском развития винкристиновой полиневропатии среди детей с острым лимфобластным лейкозом;
- создана диагностическая панель, включающая доказательно обоснованный спектр плазменных и ликворных цитокинов, с помощью которой проводится лабораторный мониторинг для прогнозирования и диагностики винкристиновой полиневропатии на разных этапах химиотерапевтического лечения острого лимфобластного лейкоза у детей;
- внедрены в практику врачей неврологов, детских онкологов и педиатров практические рекомендации по тактике ведения детей с винкристиновой полиневропатией;
- представлены материалы для использования в образовательном процессе на кафедре нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России при подготовке студентов, ординаторов и врачей по специальности «Неврология».

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что

- *теория построена* на известных, проверяемых фактах и согласуется с опубликованными данными по теме диссертации. Высокая степень достоверности полученных результатов доказана достаточным объемом выборки пациентов (200 детей с острым лимфобластным лейкозом, ранжированные на группы в зависимости от развития винкристиновой полиневропатии), обоснована современными методами исследований, выполненными на сертифицированном оборудовании и статистической обработкой данных, в соответствии с поставленной целью и задачами исследования;

- *идея базируется* на мировом и отечественном опыте исследований, анализе комплекса клинических, лабораторных, молекулярно-генетических и инструментальных исследований, сопоставимых с литературными материалами. Установлено частичное качественное совпадение авторских результатов с данными, представленными в независимых источниках по рассматриваемой тематике;

- *использованы* современные методы сбора и обработки исходной информации, основанные на принципах доказательной медицины. Статистический анализ полученных данных проведен с помощью пакета прикладных компьютерных программ Jamovi (версия 2.3.18) и MedCalc (версия 20.113). Результаты работы являются новыми, статистически значимыми, в высокой степени доказательными и иллюстрированными.

Личный вклад соискателя ученой степени состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования. Автором самостоятельно подготовлен литературный обзор по изучаемой проблеме с анализом отечественных и зарубежных источников литературы, составлен дизайн исследования, сформулированы цель и задачи научной работы, определены методические подходы к её выполнению. Соискателем лично выполнен набор материала, формирование групп исследования, проведены клинические осмотры, оценка лабораторных и инструментальных методов обследования, создание электронной базы данных, статистическая обработка полученных результатов и их интерпретация, формулирование выводов и практических рекомендаций, внедрение результатов исследования в клиническую практику, написание и оформление рукописи диссертации. Вклад автора является определяющим при написании научных публикаций и подготовке докладов по теме диссертационного исследования.

В ходе защиты диссертации критических замечаний не было высказано. Соискатель Корякина О.В. ответила на задаваемые ей вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 14 июня 2024 года диссертационный совет принял решение: за разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение и решение научной проблемы, имеющей важное социально-экономическое значение, присудить Корякиной О.В. ученой степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 5 докторов наук по специальности защищаемой диссертации 3.1.24. Неврология, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за – 16, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Мандра Юлия Владимировна

Ученый секретарь диссертационного
совета, доктор медицинских наук,
профессор



Базарный Владимир Викторович

«14» июня 2024 г.