

В диссертационный совет 21.2.074.0 при ФГБОУ ВО
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3)

ОТЗЫВ

официального оппонента Левитиной Елены Владиславовны, профессора, 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 на диссертационную работу Каркашадзе Георгия Арчиловича «Нейробиологические основы формирования лёгких когнитивных нарушений у детей: новые подходы к диагностике и ведению пациентов», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 -Неврология и 3.1.21 – Педиатрия

Актуальность диссертационной работы.

Несмотря на значительную распространенность некоторых видов легких когнитивных нарушений (ЛКН), которая, по данным отдельных зарубежных эпидемиологических исследований, варьируется от 3 до 7 %, данная проблематика не находится в фокусе активного внимания исследователей. Сведения о суммарной распространённости всех состояний из группы ЛКН отсутствуют, как в мировой, так и в отечественной литературе. Несмотря на то, что данные расстройства не сопровождаются интеллектуальной недостаточностью, они вызывают трудности в освоении общеобразовательной программы, лежат в основе формирования школьной дезадаптации, поведенческих и эмоциональных нарушений.

Недостаточно изучены этиопатогенетические механизмы ЛКН в детском возрасте. Сведения о роли пре-, пери- и постнатальных факторов риска ЛКН остаются разрозненными и противоречивыми, а ряд значимых направлений, в частности, вклад перинатальных гипоксически-ишемических энцефалопатий, нутритивного статуса и хронической соматической патологии — изучены крайне скудно. Единая концепция этиопатогенеза ЛКН на сегодняшний день четко не сформулирована. Нерешёнными остаются и вопросы диагностики. В регламентирующих документах возрастные сроки постановки диагноза для большинства состояний из группы ЛКН четко не указаны или соотнесены к школьному возрасту. С нейробиологических позиций это не оправдано, поскольку процессы синаптогенеза, лежащие в основе нейропластичности и реорганизации нарушенных звеньев когнитивных функций, максимально активны в период до 5 лет. Именно ранние терапевтические и коррекционные вмешательства обладают наибольшим восстановительным потенциалом и определяют благоприятный

прогноз. Отдельной неизученной областью являются нейромолекулярные и структурно-анатомические паттерны ЛКН у детей. МР-морфометрические исследования единичны и демонстрируют разнонаправленные микроструктурные изменения коры головного мозга. Аналогичная ситуация складывается в отношении нейропептидной активности и маркеров нейропластичности у данной категории пациентов, что не позволяет в полной мере обосновать патогенетические подходы к их ведению.

Особого внимания заслуживает высокая коморбидность состояний внутри группы ЛКН и их сочетания с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), что предполагает существование общих этиопатогенетических механизмов, но требует дифференцированного подхода к диагностической и лечебной тактике. Исследования нейробиологического сродства этих состояний в отечественной науке не проводились, а зарубежные данные носят разрозненный характер.

Поэтому поставленная диссертантом цель - с применением комплекса популяционных, нейромолекулярных и нейровизуализационных методов диагностики определить эпидемиологические и этиопатогенетические характеристики спектра заболеваний из группы ЛКН у детей, научно обосновать новые подходы к их диагностике, лечению и профилактике с современных нейробиологических позиций, свидетельствует о несомненной актуальности выбранной темы исследования и о ее большом научном, социальном и медицинском значении.

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

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования не вызывает сомнений и подтверждается продуманным выбором многоэтапного дизайна работы, соответствующего поставленным цели и задачам, достаточным объёмом клинического материала, всесторонним анализом современных научных публикаций и применением актуальных методов биомедицинской статистики.

Работа выстроена в виде четырёх последовательных этапов, каждый из которых представляет собой самостоятельное исследование с собственной выборкой, методологией и решаемыми задачами. Такой подход позволил автору последовательно перейти от популяционного уровня (распространённость ЛКН) к клинко-эпидемиологическому (факторы риска), затем к нейромолекулярному (анализ нейропептидной активности) и, наконец, к нейровизуализационному (МР-морфометрия головного мозга). Это обеспечило комплексный характер изучения проблемы. Цель научного исследования сформулирована ясно, задачи корректно отражают тематику научно-исследовательской работы. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации представляют логичную последовательность результатов научной работы, обоснованно

подтверждены современными популяционными, нейромолекулярными клинико-нейропсихологическими и нейровизуализационными методами.

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на крупных российских и международных научных форумах, в том числе на XIX Съезде педиатров России, XXII–XXVI конгрессах педиатров России с международным участием, XIII Балтийском конгрессе по детской неврологии, XII международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи, заседании координационного совета РАН и РАО «Здоровье и образование детей, подростков и молодежи», конгрессах Европейской педиатрической ассоциации (Загреб, 2021 г.; Анталия, 2023 г.). По теме диссертации опубликована 21 работа, в том числе 14 — в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 11 — в научных изданиях, входящих в базу данных Scopus, 5 — в научных изданиях Web of Science. Получен патент на изобретение № 2701399 С1 от 24.04.2019 г. Диссертант является автором и соавтором 133 российских и международных публикаций, индекс Хирша -19 пунктов.

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

Научная новизна полученных результатов диссертационной работы не вызывает сомнений. Автором впервые на репрезентативной популяционной выборке российских школьников из 7 федеральных округов (1036 участников) установлена частота сочетанных ЛКН у детей среднешкольного возраста (7,5 %). Разработан и запатентован способ оценки когнитивных функций детей школьного возраста при популяционных исследованиях (патент на изобретение № 2701399 С1 от 24.04.2019 г.), позволивший провести масштабное обследование без прерывания учебного процесса. Определён когнитивный фенотип школьников с ЛКН, характеризующийся преимущественной вовлечённостью в патологический процесс конструктивного праксиса и вербально-логического мышления; показано отсутствие связи когнитивных нарушений с фактором ведущей руки.

Впервые установлено более 30 прекоцепционных, анте и интранатальных факторов риска развития ЛКН с количественной оценкой их прогностической значимости. К очень высоко значимым (ОШ > 4) отнесены: нарушение свёртываемости крови, ожирение у матери до наступления беременности, зачатие с применением вспомогательных репродуктивных технологий, высокая частота стрессовых реакций беременных, две и более патологии беременности, угроза прерывания беременности, признаки неврологического неблагополучия и потребность в ИВЛ в ранний неонатальный период. Новизну работы представляют установленная прямая связь содержания железа в крови и вариабельности ширины эритроцитов с состоянием когнитивных функций у детей.

Впервые установлено повышение содержания в сыворотке крови фактора роста нервов, мозгового нейротрофического фактора,

нейротрофинов 3 и 4, бета-секретазы, причём первые два фактора показали специфичность именно в отношении ЛКН и не определяются при других хронических неврологических заболеваниях детского возраста. Это является свидетельством того, что ЛКН, в отличие от иной нейропатологии, сопровождаются активными мозговыми перестройками и синаптогенезом, обладая значимым ресурсом нейропластичности.

Впервые с применением МР-морфометрии головного мозга у российских детей определены структурно-анатомические паттерны ЛКН, включающие снижение объёмов серого вещества отдельных извилин теменных и височных долей, долек мозжечка, а также снижение объёма и толщины коры энторинальной извилины, ответственной за инициацию синаптической пластичности гиппокампа. Установлено, что расширения периваскулярных пространств являются макроструктурным паттерном ЛКН, что обосновывает пересмотр клинического значения этих изменений. Впервые получено убедительное подтверждение нейробиологического сродства синдрома дефицита внимания и гиперактивности с лёгкими когнитивными нарушениями: высокая коморбидность (СДВГ при ЛКН — в 31,7 %, а ЛКН при СДВГ — в 51,3 % случаев), общие пре- и перинатальные предикторы, перекрытие микроструктурных изменений мозга. Это позволило диссертанту обосновать этиопатогенетическую близость этих состояний.

Завершающим результатом исследования является сформулированная автором новая нейробиологическая концепция развития ЛКН, согласно которой данные расстройства формируются в результате комбинированного или индивидуального воздействия прекоцепционных, анте-, перинатальных и постнатальных факторов умеренной повреждающей силы, не вызывающих тяжёлых структурных и функциональных нарушений, но критически отражающихся на формировании высших когнитивных функций. Концепция обосновывает принципиальное смещение сроков диагностики и коррекции с школьного на ранний детский возраст с учётом ресурса нейропластичности.

Достоверность результатов и обоснованность выводов диссертационного исследования базируется на достаточном объёме собранного материала (популяционная выборка 1036 школьников, клиническая выборка 344 ребёнка с ЛКН/СДВГ и группой контроля, нейромолекулярное обследование 270 детей семи клинических групп, нейровизуализационное обследование 144 детей), использовании современных клинических, нейропсихологических, лабораторно-инструментальных, иммунохимических и нейровизуализационных, современных статистических методов исследования.

Значимость для науки и практики, полученных автором результатов

Результаты, полученные в диссертационном исследовании, имеют важное научное и практическое значение. Доказано, что ЛКН у российских детей школьного возраста характеризуются высокой распространённостью и значимой ассоциацией с низкой академической успеваемостью, что

обосновывает актуализацию данной проблемы в системе отечественного здравоохранения и образования.

Аргументирована необходимость смещения сроков диагностики ЛКН и их клинических предиктов с школьного и дошкольного возраста на ранний детский возраст. Полученные данные о факторах риска формирования ЛКН являются основой для выделения групп риска уже с неонатального периода и тактики динамического наблюдения за ребёнком.

Полученные данные о характере нейропептидной активности при ЛКН позволили не только сформировать патогенетическую модель и углубить теоретические знания о патогенезе данных расстройств, но и выделить нейропептиды, претендующие на роль биологических маркеров активной нейропластичности при ЛКН. Установлена клиническая значимость дефицита железа как патогенетического фактора ЛКН, что ставит вопрос о возможном пересмотре нормативов содержания железа с позиций оптимального когнитивного развития ребёнка.

Значимым для практики представляется обоснование пересмотра клинического значения макроструктурных МР-изменений головного мозга у новорождённых и детей раннего возраста. Установлено, что минимальные расширения и асимметрии желудочков, мелкоочаговые кистозные изменения белого вещества, расширения периваскулярных пространств следует рассматривать как прогностически неблагоприятные маркеры в отношении развития ЛКН, а не как варианты нормы. Результаты работы на основании выявленных факторов риска предоставляют конкретный инструмент выделения групп риска развития ЛКН с неонатального периода.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

На основании результатов диссертационного исследования по предложению автора Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2025 г. № 211н «Об утверждении порядка прохождения несовершеннолетними профилактических медицинских осмотров...» в перечень исследований при проведении профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних введён дополнительно осмотр невролога в 1,5 года для детей группы риска расстройств нейроразвития, включая лёгкие когнитивные нарушения. Этот факт имеет особое практическое значение в реализации результатов научного исследования.

Результаты исследования нашли практическое применение и используются в деятельности консультативного отделения и дневного стационара консультативно-диагностического центра для детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского»; отдельные положения включены в клинические рекомендации «Специфические расстройства речевого развития у детей».

Сформулированные автором практические рекомендации отражают содержание работы, и могут быть использованы в практике врачей-педиатров, неврологов, психиатров, неонатологов, реабилитологов.

Оценка содержания диссертации и её завершенность

Диссертация Каркашадзе Георгия Арчиловича написана по общепринятому плану и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, четырёх глав с результатами собственных исследований, главы обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и трёх приложений. Работа изложена на 340 страницах, содержит 53 таблицы, 20 рисунков, иллюстрирована двумя клиническими примерами.

Во введении представлены данные, обосновывающие актуальность научной работы, степень разработанности темы, цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость работы, методология исследования и личный вклад автора.

В первой главе диссертации изложен подробный обзор литературы, основанный на анализе 426 литературных источников, из которых 345 — зарубежные. Глава структурирована в виде пяти подглав, последовательно раскрывающих проблему ЛКН у детей: дано клиническое определение и систематизация группы ЛКН с разграничением от тяжёлых когнитивных нарушений, рассмотрены этиопатогенетические факторы, обсуждены общие нейробиологические механизмы ЛКН и СДВГ, регламентирующие документы (МКБ-10, DSM-5, международные консенсусы) по ведению детей с лёгкими когнитивными нарушениями. Автором подчеркнуты разрозненность существующих эпидемиологических данных, противоречивость публикаций по факторам риска и отсутствие общепринятой нейробиологической концепции ЛКН. Изложение литературного обзора отличается аналитическим характером: диссертант не только реферирует источники, но и обоснованно выделяет проблемы в современном научном знании.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлен дизайн исследования, описаны этапы работы, методы исследования. В комплексе диагностических инструментов следует отметить применение современных нейropsихологических, лабораторных, иммунохимических и нейровизуализационных технологий, в том числе постпроцессинговой полуавтоматической МР-морфометрии головного мозга с использованием программного обеспечения FreeSurfer и атласа Desikan–Killiany. Объём материалов исследования — 1036 школьников на этапе анализа распространённости ЛКН, 344 ребёнка при определении факторов риска, 270 пациентов при нейромолекулярном исследовании, 144 ребёнка при нейровизуализационном этапе — позволяет сделать доказательные выводы и обоснованные заключения. Приведены критерии включения и невключения, методы статистической обработки (критерии Колмогорова–Смирнова, Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, хи-квадрат Пирсона, корреляционный анализ Спирмена и Кендалла, кластеризация k-средних, линейный и логистический регрессионный анализ, ROC-анализ).

В третьей главе представлены результаты популяционного исследования распространённости ЛКН и особенностей организации когнитивных функций у российских школьников. Автором проведён анализ результатов скринингового обследования 1036 школьников из семи федеральных округов. Особого внимания заслуживает разработанный диссертантом «метод-посредник» для популяционного скрининга ЛКН и отдельная подглава, посвящённая взаимосвязи когнитивных функций с академической успеваемостью и фактором ведущей руки.

Четвёртая глава, посвящённая анализу факторов риска развития ЛКН, впечатляет объёмом и глубиной проработки. Автором изучены социально-демографические факторы, состояние здоровья и образа жизни родителей, обстоятельства и условия течения беременности, условия и течение родов, ранний неонатальный период, постнатальные соматические факторы. Наглядность полученных данных представлена таблицами и тепловыми корреляционными картами, что облегчает восприятие материала. На основе проведённого исследования автором с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа выделены наиболее значимые предикторы и построена прогностическая модель развития ЛКН. Показана связь содержания железа в крови (даже в пределах референсных значений) и параметров эритроцитарного звена с состоянием когнитивных функций.

В пятой главе проанализированы нейромолекулярные процессы при ЛКН. Автором выполнено сравнение нейропептидной активности у детей семи клинических групп, включая ЛКН, тяжёлые органические поражения ЦНС (последствия выраженных перинатальных поражений и ДЦП), функциональные неорганические расстройства, врождённый и приобретённый сенсорный дефицит. Подобный методологически продуманный сравнительный дизайн позволил установить специфический для ЛКН профиль нейропептидной активности, отражающий максимальную активацию процессов нейропластичности.

В шестой главе представлены результаты нейровизуализационного этапа исследования с применением обзорной оценки МР-изображений и постпроцессинговой МР-морфометрии головного мозга. Автором показаны как макроструктурные особенности (расширение периваскулярных пространств, асимметрии желудочков, мелкие резидуальные кистозные очаги), так и микроструктурные паттерны ЛКН, в том числе впервые установленное снижение объёма и толщины коры энторинальной извилины. Отдельный раздел посвящён сравнительным микроструктурным характеристикам мозга у детей с СДВГ и коморбидными ЛКН, что имеет значение для понимания нейробиологического сродства этих состояний.

Седьмая глава – это обстоятельное обсуждение полученных результатов в сопоставлении с данными мировой литературы, в котором автор демонстрирует глубокое осмысление выявленных взаимосвязей и формулирует новую нейробиологическую концепцию развития ЛКН.

В главе «Заключение» диссертант обобщает собственные исследования и проводит их анализ. Глава позволяет получить общее впечатление о

результатах работы, определить новизну и практическую значимость работы. Представленные выводы в количестве, соответствующем поставленным задачам, сформулированы логично и полностью соответствуют им. Практические рекомендации имеют чёткую направленность на их внедрение в практическое здравоохранение.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе соискателя в целом

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Диссертация заслуживает высокой оценки. Приведённые ниже вопросы носят уточняющий характер и не влияют на положительную оценку работы.

1. СДВГ – в классическом смысле не включает когнитивного снижения (страдает реализация когнитивных функций из-за нарушения внимания, импульсивности). Можем ли мы при наличии ЛКН (а это снижение когнитивных способностей по сравнению с возрастной нормой или собственным потенциалом ребенка) ставить этот диагноз или всегда должны указывать ЛКН как дополнительный диагноз/коморбидное расстройство с соответствующим двойным кодированием по МКБ?
2. Поскольку по данным исследования, сочетание СДВГ и ЛКН (а это 51,3%) по результатам МР-морфометрии чаще имеют морфологические нарушения - то меняется схема лечения (например, атомоксетин + когнитивный тренинг, метаболическая поддержка) или другие схемы?
3. Согласно представленной Вами концепции необходимо раннее вмешательство в периоды окон высокой нейропластичности. При первичном профилактическом осмотре неврологом в 3 месяца, на основании факторов риска (данные анамнеза, НСГ) он должен наблюдать этих детей, как детей с потенциально возможными ЛКН в будущем. Как часто и что включает это наблюдение? По приказу МЗ РФ от 14.04.2025 N 211н « Об утверждении порядка прохождения профилактических осмотров...» – в 1 г, 1,5 г., 3 г., 6 лет, 7 л., 10 лет. Этого достаточно?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Каркашадзе Георгия Арчиловича на тему: «Нейробиологические основы формирования лёгких когнитивных нарушений у детей: новые подходы к диагностике и ведению пациентов» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена проблема научного обоснования и разработки новых системных подходов к ведению с современных нейробиологических позиций лёгких когнитивных нарушений у детей, что развивает теорию и практику современной неврологии и педиатрии, а также вносит важный вклад в решение проблемы значимого для государства, общества и семьи социально-экономического бремени, связанного с легкими когнитивными нарушениями у детей.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, методологии исследования и уровню внедрения диссертация полностью соответствует квалификационным требованиям, п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор Каркашадзе Георгий Арчилович заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 - Неврология и 3.1.21 – Педиатрия.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры детских болезней
и поликлинической педиатрии,
доктор медицинских наук, профессор,
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Тюменский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
3.1.24. Неврология

Елена Владиславовна Левитина

«05» 05. 2026 г.

Я, Левитина Елена Владиславовна, даю свое согласие на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, их дальнейшую обработку и хранение. Совместных публикаций с автором не имею.

Подпись профессора, доктора медицинских наук Левитиной Елены Владиславовны заверяю

Ученый секретарь



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
625023, Тюменская обл., г.Тюмень, ул.Одесская, д.54,
тел: +7 (3452) 69-07-00
Email: tgmu@tyumsmu.ru; сайт: <https://www.tyumsmu.ru/>

Сведения о Левитиной Елене Владиславовне, докторе медицинских наук, профессоре, выступающем официальным оппонентом по диссертации Каркашадзе Георгия Арчиловича «Нейробиологические основы формирования лёгких когнитивных нарушений у детей: новые подходы к диагностике и ведению пациентов», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 -Неврология и 3.1.21 - Педиатрия

1	Фамилия, имя, отчество	Левитина Елена Владиславовна
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 представления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	625023, Тюменская обл., г.Тюмень, ул. Одесская, д.54, тел: +7 (3452) 69-07-00 Email: tgmu@tyumsmu.ru ; сайт: https://www.tyumsmu.ru/
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Постковидный синдром: влияние на когнитивные функции у школьников Г. Тюмени / Е. В. Левитина, Е. Б. Храмова, И. А. Киприн, П. И. Миглан // Медицинская наука и образование Урала. – 2025. – Т. 26, № 1(121). – С. 45-47. – DOI 10.36361/18148999_2025_26_1_45. 2. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Мексидол в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей (МЕГА) / Н. Н. Заваденко, Н. Ю. Суворинова, Т. Т. Батышева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 4. – С. 75-86. – DOI 10.17116/jnevro202212204175. 3. Влияние исходного нутритивного статуса на реабилитационный потенциал и двигательные возможности детей с церебральным параличом после

	<p>ортопедических одномоментных многоуровневых операций / Г. А. Каримуллин, Е. В. Левитина, В. А. Змановская, И. А. Лебедев // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2022. – № 12. – С. 974-981. – DOI 10.33920/med-01-2212-06.</p> <p>4. Оценка качества жизни детей с детским церебральным параличом после оперативного лечения. Уральский медицинский журнал. 2022. Т.21.№4, С. 27-34 Каримуллин Г.А., Левитина Е.В., Змановская В.А.</p> <p>5. Кельн, О. Л. Корреляции показателей мозгового нейротрофического фактора BDNF с эпилептиформной активностью и состоянием когнитивных функций на фоне лечения у детей с эпилепсией / О. Л. Кельн, Е. В. Левитина, О. А. Рахманина // Боткинские чтения: Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием, Санкт-Петербург, 23–24 апреля 2021 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2021. – С. 128-129.</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».

Левитина Елена Владиславовна _____




« 04 05 2026 »

Подпись д.м.н., профессора Левитиной Е. В. заверяю

Ученый секретарь _____



ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктора медицинских наук доцента Балашовой Елены Анатольевны на диссертацию Каркашадзе Георгия Арчиловича на тему: «Нейробиологические основы формирования легких когнитивных нарушений у детей: новые подходы к диагностике и ведению пациентов», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология и 3.1.21. Педиатрия

Актуальность выполненного исследования

Когнитивное развитие в детском возрасте является фундаментальной основой успешной социализации, академической успеваемости и формирования полноценной личности, определяя во многом будущий интеллектуальный и профессиональный потенциал. Снижение когнитивных способностей даже в легкой степени способно существенно ограничить адаптационные ресурсы ребенка и повлиять на траекторию его дальнейшего развития. Дети с легкими когнитивными нарушениями часто сталкиваются со школьной неуспеваемостью, сниженной самооценкой, трудностями в коммуникации, что повышает риск формирования девиантного поведения, тревожных и депрессивных расстройств. При этом легкие когнитивные нарушения (ЛКН), в отличие от тяжелых, часто остаются вне поля внимания педиатров, несмотря на их распространенность в общей детской популяции 5-20%. Объективные трудности диагностики и дальнейшего ведения ЛКН связаны с трансформацией их проявлений на протяжении развития ребенка, высокой частотой сочетанных нарушений, а также поражением навыков как предметно-специфичных, так и общих для нескольких видов деятельности. Кроме того, ЛКН часто рассматриваются как транзиторное состояние или как вариант нормы. Несомненно, в отличие от тяжелых когнитивных нарушений, ЛКН по определению не достигают состояния недееспособности и обладают потенциалом к снижению выраженности проявлений. Тем не менее, такой

относительно благоприятный исход возможен только за счет максимального использования программами вмешательства резерва мозговой нейропластичности, активная фаза которой завершается в дошкольном возрасте. В связи с этим ранняя диагностика ЛКН является обязательным компонентом, обеспечивающим благоприятный исход.

Ключевым аспектом, определяющим актуальность диссертации, является недостаточная разработанность нейробиологических основ формирования ЛКН у детей. До настоящего времени большинство исследований когнитивных нарушений в педиатрии были сосредоточены либо на грубой органической патологии (последствия черепно-мозговых травм, нейроинфекций, эпилепсии), либо на психолого-педагогических характеристиках. Системное изучение легких когнитивных нарушений как самостоятельного феномена с позиции молекулярной нейробиологии, нейровизуализации, нейрофизиологии и нейрохимии практически отсутствовало. Особенно это касается детского возраста, где незавершенность процессов миелинизации, пластичность нейронных сетей и динамика нейромедиаторных систем создают уникальный, но крайне сложный для анализа контекст.

С практической точки зрения актуальность работы определяется потребностью в создании алгоритмов ведения пациентов с ЛКН. В настоящее время отсутствуют единые клинические рекомендации, а подходы варьируют от гипердиагностики и необоснованного назначения ноотропов до полного игнорирования проблемы.

На основании вышеизложенного работа Каркашадзе Г.А., направленная на решение проблемы диагностики легких когнитивных нарушений у детей, а также разработку программы ранней коррекции, является актуальной и своевременной. Цель и задачи исследования сформулированы четко и логично, отвечают требованиям, предъявляемым к квалификационным исследованиям. Разработанные автором рекомендации по профилактике ЛКН у детей на основании анализа факторов риска являются доказательными и

обоснованными.

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

Обоснованность и достоверность положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций исследования подтверждена в ходе всестороннего изучения автором проблемы, благодаря анализу большого числа публикаций отечественных и зарубежных авторов по тематике исследования, успешному решению поставленных задач и достижению результатов на основании лично проведенного автором комплексного анализа эпидемиологических, клинических и лабораторно-инструментальных данных детей дошкольного и школьного возраста; успешным внедрением результатов исследования в практику и включением отдельных положений диссертации в клинические рекомендации «Специфические расстройства речевого развития у детей». Также результаты диссертационного исследования явились обоснованием расширения программы профилактического осмотра детей из группы риска расстройств нейроразвития.

Сформулированные автором выводы логично вытекают из содержания работы и отражают суть проведенных исследований. Практические рекомендации конкретны и оптимизированы для внедрения в лечебно-профилактические учреждения детского здравоохранения, могут быть использованы в учебном процессе для студентов медицинских вузов. Полученные автором результаты тщательно документированы, всесторонне проанализированы и наглядно иллюстрированы таблицами и рисунками.

Основные положения работы неоднократно докладывались на всероссийских и международных научных форумах. По материалам диссертации опубликована 21 работа, включая 5 международных публикаций, из них 14 – в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 11 работ – в научных изданиях, входящих в базу

данных SCOPUS, 5 работ – в научных изданиях, входящих в базу данных Web of Science. Получен патент на изобретение.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные диссертантом, в полной мере достоверны и обоснованы.

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

Достоверность полученных данных обосновывается достаточным объемом наблюдений с включением в рамках эпидемиологического и клиничко-анамнестического этапа 1036 детей школьного возраста и 758 детей на последующих трех этапах исследования, использованием современных методов клиничко-лабораторного и инструментального обследования, позволяющих получить качественные результаты, соответствующие масштабу решаемых автором задач. Анализ полученных результатов обследования детей 11 лет позволил автору установить высокую распространенность сочетанных легких когнитивных нарушений у детей в Российской Федерации, а также потенциальный масштаб группы риска по развитию таких нарушений. Выявление ассоциации вербально-логического мышления и конструктивного праксиса с риском ЛКН определяет приоритетные области раннего вмешательства, что существенно повышает эффективность профилактической работы детского здравоохранения. Статистическая обработка проведена с помощью современных программ, что позволило обеспечить объективность и достоверность оценки результатов исследования.

Научная новизна диссертации не вызывает сомнений. На основании результатов проведенного опросного исследования автором актуализированы факторы риска ЛКН с выделением наиболее значимых, обнаружено существенное влияние прекоцептуального неблагополучия, особенно в виде нарушений системы гемостаза и ожирения у матерей. Доказанное выраженное повреждающее влияние неблагополучного течения беременности и раннего

неонатального периода на риск формирования ЛКН определяет необходимость планирования профилактических мероприятий детям без грубых поражений нервной системы. Выявлена связь содержания сывороточного железа, уровня гемоглобина и ширины распределения эритроцитов по объему в школьном возрасте с состоянием когнитивных функций и академической успеваемостью. При этом автором определены преимущественная ассоциация параметров эритропоэза и обмена железа с поражением памяти и внимания при интактных мышлении и конструктивном праксисе. На основании определения специфического нейропептидного профиля у детей с ЛКН доказана активация процессов нейропластичности. Получены подтверждения нейробиологического сродства синдрома дефицита внимания и гиперактивности с легкими когнитивными нарушениями, в том числе по микроструктурным изменениям головного мозга. На основании полученных результатов разработана новая концепция развития ЛКН, которая обосновывает с нейробиологических позиций пересмотр прежних подходов к ведению пациентов.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Установленная частота ЛКН у детей школьного возраста, а также факторы риска их формирования, позволяют формировать программы групповой профилактики в амбулаторном звене. Автором выявлено, что критически значимый для академической успеваемости уровень железа находится в более высоких значениях, чем референсные, что является дополнительным основанием для пересмотра общероссийской стратегии скрининга железодефицитной анемии, а не латентного дефицита железа у детей. Предложена и обоснована комплексная модель формирования ЛКН у детей, интегрирующая данные о структурно-функциональной организации мозга, нейрохимических факторах и нейрофизиологических паттернах, что позволяет рассматривать ЛКН как самостоятельный феномен с четкими биологическими коррелятами. В работе разработан оригинальный

диагностический подход, сочетающий нейрофизиологические и молекулярно-биологические методы, который позволяет объективизировать диагноз ЛКН и может быть использован в других научных исследованиях пограничных нервно-психических расстройств у детей. На основе анализа возрастной динамики нейробиологических показателей выделены критические периоды вмешательства, когда коррекция ЛКН наиболее эффективна, что имеет фундаментальное значение для понимания пластичности детского мозга и временных границ вмешательства.

Оценка содержания диссертации, её завершённость в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертационная работа выполнена в классическом стиле, изложена на работа изложена на 340 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, глав собственных исследований и полученных результатов, обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и 2 приложений. Работа написана хорошим литературным языком, тщательно выверена. Изложенный в главах собственных исследований материал подвергнут статистической обработке с использованием современных статистических программ, подробно проанализирован и корректно представлен, в том числе иллюстрирован 53 таблицами и 20 рисунками. Список использованной литературы включает 426 источников, в том числе 81 публикацию отечественных авторов, 345 – иностранных.

Во введении формулируется цель и задачи исследования, обосновывается новизна и практическая значимость полученных результатов, а также сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлены данные об эпидемиологии ЛКН, выделены группы детей повышенного риска по их развитию. Даны современные представления об этиопатогенезе ЛКН и СДВГ у детей с выделением структурных и функциональных особенностей, определяющих

эффективность дальнейшей терапии, обозначены актуальные проблемы диагностики. Обзор литературы является подробным, логичным и отражает современное состояние проблемы.

Методология соответствует поставленным автором цели и задачам диссертационного исследования. В главе 2 представлен дизайн исследования: условия проведения исследования, критерии включения и исключения детей, принимавших участие в исследовании на всех этапах, лабораторные и инструментальные методы диагностики, критерии постановки диагноза, а также статистические методы, используемые автором. Логичный дизайн исследования – от популяционной эпидемиологии к клинко-анамнестическому, нейромолекулярному и, наконец, нейровизуализационному этапам – позволяет последовательно и убедительно обосновать выносимые на защиту положения.

В главах, посвященных результатам собственного исследования, представлены основные научные положения, полученные автором в ходе выполнения работы. Материал изложен последовательно и обоснованно, полученные данные согласованы с целью и задачами исследования.

Глава третья содержит результаты популяционного скрининга 1036 школьников из семи федеральных округов. Установлена вероятная распространенность сочетанных ЛКН на уровне 7,5%, показана связь когнитивных нарушений с академической успеваемостью и отсутствие связи с фактором ведущей руки, а также определены когнитивные функции, наиболее вовлечённые в патологический процесс.

Глава четвертая представляет результаты детального анализа социально-демографических, анте-, интранатальных, ранних неонатальных и постнатальных соматических факторов. Выявлено более 30 предикторов ЛКН, построена прогностическая модель с точностью 87,5%, а также установлена связь когнитивных функций с уровнем железа сыворотки крови и рядом гематологических показателей.

Глава пятая описывает результаты определения содержания 10 нейроспецифических пептидов и маркеров в сыворотке крови у детей с ЛКН и в группах сравнения. Показано, что при ЛКН активирован максимальный спектр нейропептидов, связанных с нейропластичностью (Beta-NGF, BDNF, NT-3, NT-4, VАСЕ-1), что отличает ЛКН от другой хронической нейропатологии.

Глава шестая содержит данные обзорной оценки МР-изображений и МР-морфометрии у детей 7–8 лет с ЛКН и/или СДВГ. Установлено, что при ЛКН достоверно чаще встречаются расширения периваскулярных пространств, асимметрии желудочков, а также выявлено снижение объемов серого вещества в теменных, височных долях, энторинальной коре и долях мозжечка. Показаны различия в морфометрическом паттерне между изолированными и коморбидными вариантами ЛКН и СДВГ.

Результаты собственных исследований описаны в соответствии с поставленной целью и задачами. Достаточный объем исследований, использование валидизированных диагностических методик, включая МР-морфометрию и панель нейропептидов и корректная статистическая обработка обеспечивают высокую достоверность результатов.

Выводы логически вытекают из полученных данных, соответствуют поставленным задачам и имеют четкую практическую направленность. Практические рекомендации адресованы неврологам, педиатрам, неонатологам и организаторам здравоохранения, что подтверждает внедрение результатов, включая инициированные изменения в порядок профилактических осмотров. Заключительным этапом работы, интегрирующим все полученные результаты, является сформулированная новая нейробиологическая концепция развития ЛКН.

В заключении диссертационной работы автор приводит статистически доказанные аргументы, с высокой степенью достоверности подтверждающие положения, выводы и практические рекомендации.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

В процессе ознакомления с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Выявленный высокий уровень железа ассоциирован с лучшими когнитивными показателями, однако регрессионная модель объясняет лишь 2,3% изменчивости успеваемости. Как вы разделяете прямое нейротрофическое действие железа от его роли маркера общего соматического благополучия, например, общего качества питания, социально-экономического статуса или генетически детерминированной индивидуальной нормы? Какой теоретический механизм мог бы объяснить предлагаемый вами дозозависимый эффект, если железо не является нейромодулятором в классическом понимании?
2. В исследовании обнаружена высокая коморбидность СДВГ и ЛКН при наличии морфометрических отличий изолированного СДВГ. Означает ли это, что диагностика СДВГ без обязательной нейропсихологической оценки ЛКН должна считаться недостаточной и, возможно, приводит к неверному выбору терапии?
3. Учитывая данные о роли нейротрофического фактора (BDNF) в элиптогенезе и нейровоспалении, может ли обнаруженная при ЛКН активация нейропептидов, связанных с нейропластичностью, считаться патологической, и если нет, то почему он не предотвращает формирования стойких когнитивных нарушений к школьному возрасту?

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Диссертационная работа Каркашадзе Георгия Арчиловича на тему: «Нейробиологические основы формирования легких когнитивных нарушений у детей: новые подходы к диагностике и ведению пациентов», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности

3.1.24. Неврология и 3.1.21. Педиатрия, является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы современной педиатрии по диагностике и профилактике легких когнитивных нарушений у детей.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Каркашадзе Георгия Арчиловича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. постановления Правительства РФ от 16.10.2024 № 1382), предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор – Каркашадзе Георгий Арчилович заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология и 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент

профессор кафедры госпитальной педиатрии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 87
тел. +7 (846) 374-10-03
E-mail: info@samsmu.ru
доктор медицинских наук (3.1.21. Педиатрия)
доцент

Балашова Елена Анатольевна



«Сведения о Балашовой Елене Анатольевне, докторе медицинских наук, доценте, выступающем официальным оппонентом по диссертации Каркашадзе Георгия Арчиловтча на тему: «Нейробиологические основы формирования лёгких когнитивных нарушений у детей: новые подходы к диагностике и ведению пациентов», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.1.21. Педиатрия»

1	Фамилия, имя, отчество	Балашова Елена Анатольевна
2	Ученая степень	Доктор медицинских наук
3	Отрасль науки	Медицинские науки
4	Научная специальность, по которой защищена диссертация	14.01.08 Педиатрия
5	Ученое звание	Доцент
6	Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся основным местом работы на момент представления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д.89; +7 (846) 374-10-01; info@samsmu.ru; https://samsmu.ru/
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Балашова, Е. А. Неонатальная тромбоцитопения в реальной клинической практике / Е. А. Балашова, А. О. Антонова // Педиатрия. Восточная Европа. – 2025. – Т. 13, № 2. – С. 249-256. – DOI 10.34883/PI.2025.13.2.008. 2. Балашова, Е. А. Пищевая избирательность и пищевая неophobia у детей: последствия и роль средовых факторов / Е. А. Балашова, А. А. Погодина // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2024. – Т. 8, № 5. – С. 293-298. – DOI 10.32364/2587-6821-2024-8-5-8. 3. Балашова, Е. А. Влияние дефицита железа на память и внимание мальчиков-подростков / Е. А. Балашова, И. Л. Шадрина, А. А. Погодина // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 3. – С. 112. – DOI 10.17513/srpo.31766. 4. Балашова, Е. А. Влияние сагментации железа на память и внимание мальчиков-подростков / Е. А. Балашова, И. Л. Шадрина // Педиатрия. Восточная Европа. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 477-488. – DOI 10.34883/PI.2022.10.4.003.

5. Шадрина, И. Л. Влияние латентного дефицита железа и его последующей коррекции на показатели функциональных возможностей мальчиков-подростков / И. Л. Шадрина, Е. А. Балашова // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 3, № 2. – С. 387-395. – DOI 10.15690/grj.v3i2.2422.
6. Влияние концентрации железа в организме на состояние микрофлоры кишечника (обзор литературы) / Е. А. Балашова, О. В. Кондратенко, И. Л. Шадрина, А. А. Погодина // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, № 6. – С. 105-112. – DOI 10.20969/VSKM.2021.14(6).105-112.

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» дано 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».

Балашова Елена Анатольевна


(подпись)

«15» 04 2026г.



ОТЗЫВ

официального оппонента

Гайнетдиновой Дины Дамировны, профессора, доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Каркашадзе Георгия Арчиловича «Нейробиологические основы формирования лёгких когнитивных нарушений у детей: новые подходы к диагностике и ведению пациентов», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 Неврология и 3.1.21 Педиатрия

Актуальность избранной темы

В комплексной природе здоровья ребёнка особую роль играет когнитивный компонент, без полноценной реализации которого невозможно достижение состояния полного здоровья. Именно поэтому в последние годы отечественные педиатры постулируют концепцию «триединства физического (соматического), психического (ментального) и когнитивного (познавательного) здоровья ребёнка».

В детской популяции среди заболеваний, протекающих с познавательными расстройствами, особое место занимает группа лёгких когнитивных нарушений (ЛКН), к которой относятся расстройств с ведущими стойкими проявлениями с раннего возраста в виде не тотальных когнитивных нарушений с нормальным интеллектом, степень которых потенциально позволяет усваивать общеобразовательную программу, но предопределяет трудности в этом процессе. Распространённость отдельных нозологий из группы ЛКН по данным зарубежных эпидемиологических исследований составляет: врождённые расстройства речи — 3,7–7,6 %; дислексии — 5,3–7 %; дискалькулии — 3–6,5 %; диспраксии — около 5 %. С учётом высокой внутригрупповой коморбидности прогнозируемая суммарная распространённость может превышать 10 %, что предполагает более пристальное внимание данной проблематике.

Социально-экономическое значение лёгких когнитивных нарушений определяется тем, что трудности учебной деятельности, обусловленные ЛКН, являются первопричиной школьной дезадаптации и поведенческих осложнений, а в дальнейшем ведут к личностной несостоятельности во взрослой жизни — неудачам в профессиональной сфере, нарушению внутрисемейных и межличностных отношений, асоциальному поведению и формированию деструктивных зависимостей. В отличие от более тяжёлых когнитивных и двигательных расстройств, ЛКН обладают значительным восстановительным

потенциалом: ранние вмешательства в период активного формирования когнитивных функций могут предотвратить их манифестацию к школьному возрасту и наступление социально значимых осложнений.

Несмотря на очевидную значимость проблемы, ЛКН до настоящего времени остаются недостаточно изученным и недооценённым направлением. Профильные руководства по детской неврологии и психиатрии уделяют этим состояниям несравнимо меньше внимания, чем более тяжёлым, но в десятки и сотни раз более редким заболеваниям. Сведения о суммарной распространённости всех случаев ЛКН в мировой литературе отсутствуют, специальных исследований по объединённой группе не проводилось, а в Российской Федерации эпидемиологические данные по этой проблеме ранее получены не были. Современные концептуальные представления об этиологии и патогенезе ЛКН не сформированы: единая нейробиологическая концепция их происхождения отсутствует, стратегия поиска факторов риска не разработана, регулирующие документы (включая МКБ-10) содержат формулировки, входящие в противоречие с нейробиологическими основами патогенеза заболеваний. Особенно важно отметить, что действующими регламентами не предусмотрены возрастные сроки постановки диагноза для большинства ЛКН — диагностика дислексий, дисграфий и дискалькулий начинается лишь после начала школьного обучения, тогда как процессы синаптогенеза, лежащие в основе нейропластичности и перестройки нарушенных звеньев когнитивного функционирования, максимально активны до пятилетнего возраста. Это обуславливает позднюю и менее эффективную с нейробиологических позиций тактику ведения таких детей.

Дефицит эпидемиологических наблюдений, отсутствие исследований негенетических этиологических и патогенетических факторов, несформированность концепции происхождения ЛКН в мировом масштабе, а также полное отсутствие российских исследований в данном проблемном поле обуславливают несоответствие существующих практических подходов современным нейробиологическим принципам. В этой связи исследование, направленное на комплексное изучение эпидемиологических, нейромолекулярных и структурно-анатомических характеристик ЛКН у детей и научное обоснование новых подходов к их диагностике, лечению и профилактике, представляется безусловно, своевременным, необходимым и актуальным.

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

Комплекс используемых автором методов исследования соответствует поставленным целям и задачам исследования. Высокая степень обоснованности и достоверности не вызывает сомнений и базируется на достаточном объёме изученной научной медицинской

литературы и представленного клинического материала. Диссертантом проведено многоэтапное исследование, включающее клинико-эпидемиологическое обследование 1036 школьников из крупных городов всех федеральных округов Российской Федерации, анализ результатов лабораторного обследования 729 детей этой когорты, обследование 154 детей с ЛКН и СДВГ в сравнении с 190 неврологически здоровыми детьми из Москвы, Екатеринбурга, Челябинска и Иркутска, нейромолекулярное лабораторное исследование 270 детей московской агломерации, а также комплексное клинико-инструментальное обследование 144 детей с проведением МР-морфометрии головного мозга у 90 из них.

Важно отметить методологически правильный дизайн работы с привлечением современных валидных методов обследования. Выбранные автором направления в дизайне исследования: клинико-эпидемиологическая оценка распространённости и структуры ЛКН на популяционной основе; анализ комплекса прекоцепционных, антенатальных, интранатальных и постнатальных факторов риска; изучение нейромолекулярного профиля сыворотки крови с определением широкого спектра нейроспецифических пептидов (фактора роста нервов, мозгового нейротрофического фактора, нейротрофинов 3 и 4, бета-секретазы, синтазы оксида азота, синаптофизина и других); МР-морфометрический анализ макро- и микроструктурных характеристик головного мозга — позволили доказательно обосновать новую нейробиологическую концепцию развития ЛКН у детей и сформулировать систему практических подходов к их раннему выявлению, диагностике и лечению.

Используемые диссертантом методы биомедицинской статистики корректны, позволяют подтвердить высокую достоверность полученных результатов. Таким образом, представленные в диссертационном исследовании положения, выводы и рекомендации сформулированы корректно и логично, выведены из полученных в ходе диссертационного исследования данных, являются обоснованными и достоверными.

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

Научная новизна диссертации Каркашадзе Георгия Арчиловича очевидна, бесспорна, обусловлена тем, что впервые в России на обширном клиническом и популяционном материале с использованием вариантов дизайна исследований и современных биостатистических методов автором научно обоснована новая нейробиологическая концепция развития лёгких когнитивных нарушений у детей.

Получены первые в Российской Федерации данные о высокой распространённости сочетанных лёгких когнитивных нарушений у российских детей среднешкольного возраста (7,5 %) с существенной внутригрупповой коморбидностью (75,8 %). Разработан и

запатентован способ оценки когнитивных функций детей школьного возраста при популяционных исследованиях. Впервые установлено более 30 факторов риска развития ЛКН с количественной оценкой их значимости, среди которых выделены преемственные родительские, антенатальные, интранатальные и постнатальные факторы. К наиболее высоко значимым из них (с отношением шансов более 4) отнесены неврологическое неблагополучие новорождённого в ранний неонатальный период, потребность в искусственной вентиляции лёгких в этом периоде, зачатие с применением вспомогательных репродуктивных технологий, две и более патологии течения беременности с 18-й недели, частые стрессовые реакции матери с 7-й недели беременности, нарушение свёртываемости крови в течение беременности.

Впервые на популяционной выборке показана прямая связь содержания железа в крови с состоянием когнитивных функций у детей; впервые установлена связь вариабельности ширины эритроцитов с когнитивными нарушениями у детей. Впервые в мире у детей с лёгкими когнитивными нарушениями с применением клинко-нейробиологической методологии обследования определены паттерны нейромолекулярных и микроструктурных изменений мозга. Новизна результатов состоит в установлении специфического нейропептидного статуса (увеличение содержания в сыворотке крови фактора роста нервов, нейротрофинов 3 и 4, мозгового нейротрофического фактора, бета-секретазы), свидетельствующего о максимальной активации процессов нейропластичности при ЛКН, а также в выявлении структурно-анатомических субстратов в виде снижения объёмов серого вещества отдельных извилин теменных и височных долей и долек мозжечка. Впервые в мире установлено, что снижение объёма и толщины серого вещества энторинальной извилины связано с ЛКН, что переключается с вовлеченностью этой зоны в патогенезе болезни Альцгеймера у взрослых.

Получены новые подтверждения нейробиологического сродства синдрома дефицита внимания и гиперактивности с лёгкими когнитивными нарушениями: высокая взаимная коморбидность, общие факторы риска, пересечения микроструктурных изменений. На основании полученных результатов автором диссертационной работы впервые разработана новая концепция развития ЛКН, обосновывающая с нейробиологических позиций пересмотр прежних подходов к ведению пациентов и впервые формирующая представление о ЛКН и СДВГ (преимущественно невнимательного и комбинированного типов) как этиопатогенетически близкородственных состояниях.

Достоверность результатов исследования основана на достаточном объёме данных, обеспечивающих необходимую статистическую мощь вычислений, и адекватном выборе методов статистического анализа.

Выводы и практические рекомендации полностью обоснованы и логично вытекают из основных результатов диссертационного исследования.

Значимость для науки и практики, полученных автором результатов

Научно-практическая значимость представленной автором диссертации не вызывает сомнений. В диссертационном исследовании Каркашадзе Георгия Арчиловича впервые в мире комплексно изучена проблема легких когнитивных нарушений, работа является примером методологии комплексного нейробиологического изучения когнитивных расстройств детского возраста. В диссертационной работе использован рациональный многоэтапный дизайн исследования, что может быть полезно для выработки методологических подходов и дальнейшего изучения как лёгких когнитивных нарушений, так и других нейропсихических заболеваний детского возраста. Автором наглядно обоснована целесообразность интеграции эпидемиологических, клинико-anamnestических, нейромолекулярных и нейровизуализационных методов исследования в единое научное направление.

Научная ценность работы отражена в 21 печатной работе по теме диссертации, помимо 14 публикаций в рецензируемых изданиях, рекомендованных Перечнем Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 11 работ опубликованы в научных изданиях, входящих в международную базу данных Scopus, 5 работ — в изданиях, входящих в базу данных Web of Science, в том числе 4 международных публикации - в ведущих журналах с квартилем Q1. Получен патент на изобретение № 2701399 С1 от 24 апреля 2019 г.

Полученные в ходе исследования результаты крайне важны для практической медицины. Автором установлены новые факторы риска ante-, peri- и постнатального периодов, требующие динамического наблюдения за детьми раннего возраста для своевременного, максимально раннего выявления ЛКН; разработана прогностическая модель риска ЛКН у детей с точностью предсказания 87,5 %. Обоснована необходимость смещения сроков диагностики лёгких когнитивных нарушений и их клинических предикторов со школьного и дошкольного на ранний детский возраст с учётом возрастного окна максимальной нейропластичности (от рождения до 5 лет). Выявление ранних предикторов ЛКН позволяет рассчитывать на выделение детей группы риска развития ЛКН уже с неонатального периода. Обоснована важность динамического мониторинга уровня железа у детей раннего и дошкольного возраста и своевременной коррекции его дефицита с целью профилактики когнитивных дисфункций.

Получены данные, позволяющие пересмотреть клиническое значение макроструктурных МР-изменений головного мозга: установлено, что расширения периваскулярных

пространств сопутствуют ЛКН у детей и должны рассматриваться как условно-патологические изменения, а не варианты нормы. Впервые в мире показано, что умеренные расширения боковых желудочков, которые как известно ассоциированы с неблагоприятными перинатальными событиями (в первую очередь с гипоксически-ишемическими энцефалопатиями) связаны с ЛКН, что свидетельствует о вкладе перинатальной патологии ЦНС в развитие этих состояний. Научно обоснован и раскрыт патогенетический подход к ведению ЛКН у детей, заключающийся во вмешательствах с использованием ресурсов нейропластичности в период её физиологических окон высокой эффективности; определены особенности тактики ведения и лечения коморбидных вариантов ЛКН и СДВГ.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Практические рекомендации имеют конкретное содержание и адресованы широкому кругу специалистов (неонатологам, педиатрам, неврологам, психиатрам, специалистам, осуществляющим реабилитационные и коррекционно-развивающие мероприятия), их реализация существенно улучшит раннюю выявляемость, профилактику и эффективность лечения ЛКН у детей в общероссийском масштабе.

Важная практическая значимость работы Каркашадзе Георгия Арчиловича определяется тем, что её результаты уже нашли применение в нормативном регулировании отрасли. На основании результатов диссертации по предложению автора Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2025 г. № 211н в перечень исследований при проведении профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних дополнительно введён осмотр невролога в 1,5 года для обследования детей, попавших в группу риска расстройств нейроразвития, включая лёгкие когнитивные нарушения. Это обстоятельство наглядно демонстрирует системность решений и реальную востребованность полученных результатов в практическом здравоохранении.

Часть положений работы включена в клинические рекомендации «Специфические расстройства речевого развития у детей». Целесообразно использовать полученные результаты и сформулированные выводы диссертации для дополнения действующего порядка оказания медицинской помощи детям, имеющим риск развития расстройств нейроразвития, а также для дальнейшего расширения клинических рекомендаций по ведению детей с дисфазиями развития и СДВГ, инициации клинических рекомендаций по дислексиям, дисграфиям и диспраксиям, рекомендаций по ведению сочетанных вариантов лёгких когнитивных нарушений и СДВГ. Результаты работы могут служить основой для разработки программ ранней диагностики и профилактики ЛКН на этапе амбулаторно-поликлинической помощи детям раннего возраста, а также для пересмотра

тактики ведения детей, перенёсших нетяжёлые перинатальные поражения центральной нервной системы.

Результаты работы могут быть использованы для обоснования дальнейших исследований и разработок в области нейропептидной диагностики, МР-морфометрии и компьютеризированных систем скрининга когнитивных нарушений у детей в декретированные сроки профилактических осмотров. Сформулированная в диссертации концепция развития ЛКН может быть положена в основу образовательных программ повышения квалификации врачей-неврологов, педиатров, неонатологов и психиатров детского возраста.

Оценка содержания диссертации и её завершенность

Диссертация Каркашадзе Георгия Арчиловича оформлена в соответствии с существующими требованиями, установленными Министерством науки и высшего образования Российской Федерации, предъявляемыми к диссертационным работам, представленным на соискание учёной степени доктора медицинских наук.

Работа представлена на 340 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы, четыре главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы, включающий 426 источников, из них 81 — отечественных авторов, 345 — зарубежных, и приложения. Диссертация иллюстрирована 53 таблицами, 20 рисунками и наглядно дополнена двумя клиническими примерами.

Диссертация выполнена на высоком методическом уровне и является завершённым исследованием. Все главы диссертации изложены полно, соответственно названиям, в конце каждой главы — короткие обобщения. Работа написана ясным литературным языком, выводы и обобщения конкретны и понятны. Таблицы соответствуют тексту, уместны и информативны, работу наглядно иллюстрируют убедительные клинические примеры.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы обоснованы, соответствуют поставленной цели и задачам, положения, выносимые на защиту, возражений не вызывают.

Автореферат диссертации полностью соответствует основным положениям диссертации, в нём отражены актуальность темы, научная новизна, практическая значимость, основные результаты и их обсуждение, выводы и практические рекомендации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе соискателя

Достоинствами диссертации являются глубокий и разносторонний подход к непростой и малоизученной теме лёгких когнитивных нарушений у детей на базе тщательного литературного обзора по проблемам эпидемиологии, этиопатогенеза и нейробиологии когнитивных расстройств детского возраста с использованием различных вариантов и проработанности дизайна исследований, подкреплённых в ходе диссертационной работы сложными современными методами математической статистики. Впервые в мире изучена в популяционном масштабе частота сочетанных ЛКН у детей. Впервые в России и одним из первых в мире использована постпроцессинговая обработка МР-изображений (МР-морфометрия головного мозга) для изучения микроструктуры головного мозга при состояниях из группы ЛКН, включая коморбидные с СДВГ случаи, у детей. Впервые в мире изучены нейромолекулярные аспекты ЛКН у детей с помощью измерения содержания широкого спектра нейроактивных пептидов. Особую ценность работе придаёт её комплексный, мультидисциплинарный характер: эпидемиологическое, клиничко-анамнестическое, лабораторное (нейромолекулярное и общесоматическое), нейровизуализационное направления интегрированы в единое исследование, что не имеет аналогов в мировой литературе по проблеме ЛКН. Практическая значимость работы определяет системность решений и внедрение полученных результатов исследования в нормативные документы федерального уровня (Приказ Минздрава России от 14 апреля 2025 г. № 211н) и в клиническую практику профильных учреждений, а также в клинические рекомендации.

Принципиальных замечаний к выполненной работе нет. Имеются отдельные неточности и стилистические погрешности (опечатки в отдельных терминах, неединообразное использование ряда сокращений), однако указанные замечания не уменьшают общей ценности работы. В ходе анализа диссертации возникли следующие вопросы, которые имеют дискуссионный характер и не снижают практического значения диссертационного исследования:

1. В работе показано, что у детей с коморбидными ЛКН и СДВГ микроструктурные различия от изолированного СДВГ существенно более выражены, чем от изолированных ЛКН. Каковы, по Вашему мнению, практические следствия этого факта для дифференциальной диагностики и тактики ведения детей с СДВГ невнимательного и комбинированного типов?
2. С учётом установленного отсутствия эквивалентного диагностического кода в МКБ-10 для ряда состояний, относящихся к группе ЛКН (в частности, замедленного

когнитивного темпа), какие принципы кодирования диагноза Вы рекомендуете применять в практической работе детского невролога до пересмотра соответствующих классификаций?

3. С учётом полученных данных о связи дефицита железа с когнитивными нарушениями и о возможном благоприятном влиянии содержания железа выше 26,45 мкмоль/л в пределах референсных нормативов, считаете ли Вы целесообразным пересмотр действующих референсных значений сывороточного железа у детей раннего и дошкольного возраста с позиции оптимального когнитивного развития, и какие исследования необходимы для этого в первую очередь?

Представленные вопросы не умаляют ценности диссертации, а подчёркивают интерес к ней, носят дискуссионный характер и не влияют на положительную оценку исследования.

Заключение

Диссертационная работа Каркашадзе Георгия Арчиловича на тему: «Нейробиологические основы формирования лёгких когнитивных нарушений у детей: новые подходы к диагностике и ведению пациентов», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24. «Неврология» и 3.1.21 «Педиатрия», является самостоятельной, завершённой научной квалификационной работой, вносящей значительный вклад в решение актуальной научной проблемы по совершенствованию диагностики, лечения и профилактики лёгких когнитивных нарушений у детей, что имеет новое важное научно-практическое значение.

По своей актуальности, объёму выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и степени их реализации диссертационная работа соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакциях постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 г. № 723; от 21.04.2016 г. № 335; от 29.05.2017 г. № 650; от 28.08.2017 № 1024; от 01.10.2018 г. № 1168; от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор Каркашадзе Георгий Арчилович заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 «Неврология» и 3.1.21 «Педиатрия».

Официальный оппонент:

Профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России,
д.м.н., профессор,
3.1.24. Неврология



Гайнетдинова Дина Дамировна

Подпись профессора кафедры неврологии ФГБОУ ВО Казанского государственного
медицинского университета Минздрава России, д.м.н., профессора Гайнетдиновой Дины
Дамировны «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России,
д.м.н., профессор



Мустафин Ильшат Ганиевич

«23» 04 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
ул. Бутлерова, д. 49, г. Казань, 420012,
Т: (843)236-69-02, E-mail: science.sec@kazan-gmu.ru

Сведения о Гайнетдиновой Дине Дамировне, докторе медицинских наук, профессоре, выступающей официальным оппонентом по диссертации Каркашадзе Георгия Арчиловича «Нейробиологические основы формирования лёгких когнитивных нарушений у детей: новые подходы к диагностике и ведению пациентов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 Неврология и 3.1.21 Педиатрия

1	Фамилия, имя, отчество	Гайнетдинова Дина Дамировна
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 образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	420012, Республика Татарстан, г.Казань, ул. Буллорова, д.49, тел: 8 (843) 236 06 52, Email: rector@kazangmu.ru; сайт: https://kazangmu.ru/
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	1. Междисциплинарный консенсус по применению препарата Церетон в терапии заболеваний центральной нервной системы с когнитивными нарушениями врожденного и приобретенного генеза у детей. Резолюция междисциплинарного совета экспертов / Н. Н. Заваденко, В. П. Зыков, Д. Д. Гайнетдинова [и др.] // Журнал

- неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 7. – С. 145-153. – DOI 10.17116/jnevro2024124071145.
2. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности, безопасности и переносимости препарата Церетон при лечении когнитивных нарушений у детей в восстановительном периоде черепно-мозговой травмы и геморагического инсульта / Д. Д. Гайнетдинова, О. В. Агранович, С. А. Немкова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20, № 14. – С. 6-14. – DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-14-6-14.
 3. Терапия синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования / Н. Н. Заваденко, Е. В. Макушкин, Д. Д. Гайнетдинова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 11. – С. 62-68. – DOI 10.17116/jnevro202212211162.
 4. Факторы риска, динамика неврологических нарушений и исходы неонатальных перивентрикулярных кровоизлияний / Д. Д. Гайнетдинова, Л. К. Каримова, Ф. М. Казакова, Р. Г. Гамирова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 5. – С. 143-152. – DOI 10.21508/1027-4065-2022-67-5-143-152.
 5. Гайнетдинова, Д. Д. Нарушения нервно-психического развития детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности: клинические наблюдения / Д. Д. Гайнетдинова, А. П. Скоромец, Е. Ю. Крюков // РМЖ. – 2022. – № 8. – С. 66-71.
 6. Особенности неврологического статуса у детей с расстройствами аутистического спектра / К. Р. Забирова, Р. Г. Гамирова, Е. А. Горобец [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 5. – С. 153-157. – DOI 10.21508/1027-4065-2022-67-5-153-157.
 7. Ягунова, К. В. Ранняя диагностика нарушений речевого развития у детей / К. В. Ягунова, Д. Д. Гайнетдинова // Вызовы и тренды мировой лингвистики : Казанский международный лингвистический саммит : труды и материалы, Казань, 16–20 ноября 2020 года. Том 2. – Казань: Казанский (Приволжский) федеральный университет.

2021. – С. 171-173.

8. Ягунова, К. В. Эффективность транскраниальной магнитной стимуляции в лечении врожденных нарушений речи у детей / К. В. Ягунова, Д. Д. Гайнетдинова // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. № S5. – С. 13-14.

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».

Профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Доктор медицинских наук, профессор _____ Гайнетдинова Дина Дамировна



Подпись профессора кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессора Гайнетдиновой Дины Дамировны _____

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессор _____ Мустафин Ильшат Ганиевич

« 23 » 04 2026 г.