

## ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, заведующего  
кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии факультета дополнительного  
профессионального образования**

**Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего  
образования «Приволжский исследовательский медицинский университет»**

**Министерства здравоохранения Российской Федерации Антипенко Елены  
Альбертовны на диссертацию**

**Логиновой Натальи Викторовны «Клиническая характеристика гиперкинеза и  
серотонин периферической крови у пациентов с фокальными мышечными  
дистониями до и после ботулинотерапии», представленную на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 –нервные болезни**

**Актуальность исследования.** Диссертационное исследование Логиновой Натальи Викторовны посвящено изучению вклада нейромедиаторного дисбаланса в патогенез и формировании моторных и немоторных проявлений фокальных мышечных дистоний. Актуальность темы определяется, с одной стороны, достаточно широкой распространенностью фокальных мышечных дистоний, грубым нарушением качества жизни и функционирования пациентов, часто приводящих к инвалидизации, и сложностями диагностики и лечения - с другой. Остаются открытыми вопросы патогенеза заболевания, механизмы формирования моторных и немоторных симптомов и различной эффективности лечения.

Нарушения обмена и функции медиаторных систем при экстрапирамидной патологии неизменно привлекают внимание исследователей. В наибольшей степени исследовано дофаминергическое и холинергическое звено патогенеза в развитии экстрапирамидных расстройств, обсуждаются возможные механизмы влияния других моноаминергических систем, особенно в отношении немоторных проявлений поражения базальных ганглиев. Наибольший интерес в настоящее время вызывает изучение механизмов формирования таких немоторных симптомов мышечных дистоний как боль, эмоциональные и диссомнические расстройства, тесно связанных с функционированием серотонинергической медиации. Однако фундаментальные исследования нарушения нейромедиаторного обмена серотонина в корково-лимбико-стриарной системе при фокальных мышечных дистониях ранее не проводились. Не анализировалась динамика уровня серотонина под воздействием ботулинотерапии.

Целью представленной работы стало динамическое исследование клинических особенностей, психовегетативного статуса, качества жизни и количественного содержания серотонина в сыворотке и тромбоцитах крови у пациентов со спастической кривошеей и блефароспазмом до и после ботулинотерапии.

**Научная новизна** диссертационной работы не вызывает сомнений. Автором впервые выявлено снижение количественного содержания серотонина сыворотки и тромбоцитов крови в группе пациентов с фокальными мышечными дистониями, которое ассоциировано со степенью тяжести дистонии и баллом инвалидизации. Впервые доказано, что наличие дистонического тремора головы при спастической кривошее сопровождается повышением количественного содержания серотонина сыворотки крови и способствует более легкому течению заболевания. Обнаружено уменьшение содержания серотонина сыворотки крови у пациентов с блефароспазмом, у пациентов с тяжелым течением гиперкинеза и при тонической форме спастической кривошеи без тремора головы. Выявлен объективный количественный критерий дифференциальной диагностики тремора головы при мышечной дистонии и тремора при болезни Паркинсона. Важными представляются научные данные о повышении концентрации серотонина в тромбоцитах периферической крови после ботулинотерапии комплементарно с уменьшением степени гиперкинеза, выраженности боли, тревоги и депрессии. Новизна исследования подтверждена патентом на изобретение.

**Степень обоснованности и достоверность научных положений и выводов диссертационной работы** определяется достаточным объемом выборки (93 пациента с фокальными мышечными дистониями и 15 здоровых добровольцев контрольной группы), тщательным анализом клинических характеристик; использованием в исследовании современных методов диагностики, включающих валидные шкалы оценки, современные методы лабораторной диагностики, продуманным дизайном исследования, а также рациональным подходом к выбору методов статистического анализа.

**Ценность для науки и практики.** Полученные результаты расширяют представления о вкладе гуморального звена серотонинергической системы в формирование моторных и немоторных проявлений мышечной дистонии, уточнены механизмы развития болевого синдрома при фокальных дистониях. Представлено обоснование проведения комплексного исследования с использованием нейропсихологических тестов для оценки степени тревоги, депрессии, качества жизни с целью назначения своевременного лечения пациентам с болями в области шеи при цервикальной дистонии. Доказана возможность использования показателя количественного содержания серотонина сыворотки крови для дифференциальной

диагностики дрожания при фокальной мышечной дистонии и болезни Паркинсона. Автором обосновано применение ботулинотерапии для воздействия на немоторные проявления мышечных дистоний.

**Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы.** Полученные результаты могут быть использованы в практической деятельности неврологов стационарных и поликлинических учреждений здравоохранения, в учебном процессе на кафедрах непрерывного медицинского образования.

**Структура и содержание диссертации.** Объем и структура диссертации полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным работам, представляемым на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы (82 отечественных и 149 зарубежных источников), двух клинических примеров. Диссертационная работа хорошо иллюстрирована, содержит 45 рисунков и 21 таблицу. Диссертация написана профессиональным языком, статистическая обработка материала проведена корректно. Полученные результаты наглядно представлены в виде графиков и диаграмм. Выводы по работе соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации обоснованы.

Во введении подчеркнута актуальность темы, представлена степень разработанности темы диссертационной работы на современном этапе, указано на существенный вклад серотонинергической системы в формирование болевых и эмоциональных расстройств. Четко сформулированы научная гипотеза, цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, определена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В обзоре литературы автором проведен анализ современных российских и зарубежных публикаций, посвященных изучению патогенетических аспектов фокальных мышечных дистоний, патофизиологии болевых синдромов. Особое внимание уделено роли серотонинергической системы в формировании двигательных и немоторных расстройств. Представлены современные данные о влиянии ботулинотерапии на коррекцию моторных и немоторных симптомов, рассмотрены гипотезы действия ботулинического токсина на звенья патогенеза заболевания. Обзор литературы стилистически выверен и читается с большим интересом.

Вторая глава посвящена описанию клинического материала и методов исследования. Представлены данные комплексного обследования 93 пациентов с

фокальными мышечными дистониями, из них - 68 пациентов с цервикальной дистонией, 25 пациентов - с блефароспазмом. Группу контроля составили 15 практически здоровых лиц. Всем больным проводилось клиническое неврологическое обследование, подробно оценивалась выраженность и клинические характеристики гиперкинеза, в том числе сопутствующие симптомы, с помощью современных валидизированных шкал и опросников. Концентрация серотонина в сыворотке венозной крови и тромбоцитах определялась высокоинформативным (нг/мл) методом твердофазного иммуноферментного анализа (Serotonin Elisa) до и после лечения. Для статистического анализа применены современные методы в соответствующие статистическим характеристикам выборки.

В третьей главе описаны полученные результаты, проведены клинико-лабораторные сопоставления пациентов с фокальными мышечными дистониями до ботулинотерапии. Подробно охарактеризован неврологический и локальный статус пациентов со спастической кривошеей, выявлено, что боль в шее у пациентов, как правило, средней интенсивности ноцицептивного и дисфункционального характера, и коррелирует с тяжестью дистонии, общим баллом инвалидизации больных, степенью депрессии и снижением качества жизни. Блефароспазм оказывает существенное влияние на все сферы повседневной жизнедеятельности пациентов, способствует повышению уровня тревоги и депрессии, снижению физического и психического компонентов качества жизни. Выявлена ассоциация низкого показателя серотонина сыворотки и тромбоцитов крови с выраженностью дистонии и наличием инвалидизации при цервикальной дистонии и блефароспазме. Обнаружено, что снижение количественного содержания серотонина тромбоцитов крови характерно для пациентов с тонической формой цервикальной дистонии, выявлена корреляция этого показателя с тяжестью дистонического феномена. Продемонстрирована ассоциация повышенного уровня серотонина сыворотки крови более легким течением заболевания и меньшей степенью выраженности депрессии.

В четвертой главе автором прослеживается динамика клинического болевого синдрома, эмоционального статуса, качества жизни и уровня серотонина крови пациентов с фокальными мышечными дистониями после ботулинотерапии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ботулинотерапия эффективно улучшает качество жизни пациентов с фокальными мышечными дистониями, уменьшает степень выраженности не только гиперкинеза, но и депрессии, реактивной тревожности и болевого синдрома при цервикальной дистонии. Обнаружено нарастание уровня серотонина в тромбоцитах крови после проведения ботулинотерапии у пациентов с цервикальной дистонией и

блефароспазмом. Полученные результаты наглядно представлены в виде графиков и таблиц, проиллюстрированы клиническими примерами. Обсуждение полученных результатов подтверждают выдвинутую автором научную гипотезу. Сформулированные выводы и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы, логично вытекают из результатов проведенного исследования и соответствуют поставленной цели и задачам. Все выше сказанное позволяет сделать вывод о высоком методическом уровне и завершенности диссертационной работы в целом.

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе – 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, получен 1 патент на изобретение.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

В ходе анализа работы возникли следующие вопросы:

1. Чем объясняются выявленные различия в динамике уровня серотонина в сыворотке крови и тромбоцитарном депо после проведения ботулинотерапии?
2. Что послужило основанием для определения четкого количественного критерия (200нг/мл) дифференциальной диагностики дистонического тремора головы и дрожательного гиперкинеза при болезни Паркинсона?

Указанные вопросы отражают интерес к представленной работе, не носят принципиального характера и не снижают ценности проведенной автором работы.

**Заключение.** Диссертация Натальи Викторовны Логиновой «Клиническая характеристика гиперкинеза и серотонин периферической крови у пациентов с фокальными мышечными дистониями до и после ботулинотерапии» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых может квалифицироваться как решение актуальной научно-практической задачи неврологии – углубление знаний о патогенезе формирования моторных и немоторных симптомов при фокальных мышечных дистониях, имеющей существенное теоретическое и практическое значение для неврологии.

По своей актуальности, научной новизне, практической ценности, обоснованности выводов и достоверности полученных результатов диссертационная работа Логиновой Натальи Викторовны «Клиническая характеристика гиперкинеза и серотонин периферической крови у пациентов с фокальными мышечными дистониями до и после ботулинотерапии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного

Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления правительства РФ от 21.04.2016 №335), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор, Логинова Наталья Викторовна, заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Антипенко Елена Альбертовна

заведующий кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук по специальности 14.01.11- нервные болезни, доцент по кафедре неврологии, психиатрии и наркологии  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

603005 город Нижний Новгород, площадь Минина дом 10/1

+783143228803, neurologyfpkv@pimunn.ru

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Антипенко Елена Альбертовна

Подпись заведующего кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии факультета дополнительного профессионального образования, доктора медицинских наук, доцента Антипенко Елены Альбертовны заверяю

ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор биологических наук

18 ноября 2019 года



Андреева Наталья Николаевна