

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Жуковой Натальи Григорьевны на диссертацию Хегай Ольги Викторовны «Влияние нейропептида галанина на моторные и немоторные проявления болезни Паркинсона», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Актуальность исследования

Диссертация Хегай О.В. посвящена исследованию актуального вопроса неврологии – объективной диагностике проявлений болезни Паркинсона. В настоящее время сохраняются трудности, касающиеся своевременного выявления ранних, в том числе, немоторных признаков заболевания, эффективного лечения данных проявлений на ранних этапах и принятия заблаговременных мер по предупреждению прогрессирования. При этом распространённость болезни Паркинсона растёт, вовлекая всё больше лиц трудоспособного возраста. Мультисистемный подход к проблеме паркинсонизма продемонстрировал тот факт, что немоторные симптомы, в частности, симптомы периферической вегетативной дисфункции, депрессия, когнитивные расстройства вызывают снижение качества жизни и повышают риск инвалидизации не в меньшей степени, чем моторные проявления, входящие в «двигательное» ядро классической клинической картины. Идентификация лабораторных маркеров повреждения нервной ткани позволяет объективизировать начальные изменения со стороны различных подсистем, когда в клинической картине изменения вегетативной, когнитивной, психоэмоциональной сфер, а также некоторые моторные (в частности, поздние расстройства) минимальны. Изучение содержания нейропептида галанина в сыворотке крови пациентов с болезнью Паркинсона открывает возможности раннего выявления и прогнозирования тяжести вышеперечисленных нарушений на ранних стадиях, вне зависимости от степени тяжести симптоматики, вопреки частому отсутствию субъективных жалоб.

Целью и задачами данного исследования явилось изучение влияния нейропептида галанина на моторные и немоторные проявления болезни Паркинсона.

Можно констатировать, что тема диссертационного исследования является актуальной как в научном, так и в практическом плане.

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

Основные положения, выводы и рекомендации, сформулированные автором в диссертации, научно обоснованы и аргументированы. Теоретические и методические положения, а также практические рекомендации диссертационного исследования основываются на изучении фундаментальных и прикладных трудов отечественных и зарубежных ученых, посвященных проблемам экстрапирамидной патологии, роли нейромедиаторного дисбаланса в развитии заболевания. В своем исследовании автор соблюдает принципы научной преемственности с предшествующими работами по данной проблематике, согласованности полученных в диссертации результатов с основными теоретическими положениями, а также принципы комплексности и системности. Обоснованность результатов, полученных соискателем, подтверждается согласованностью экспериментальных данных и теоретических положений.

Степень научной новизны и достоверность результатов

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений: выборка репрезентативна, использованы адекватные методы статистического анализа. В диссертационной работе Хегай О.В. присутствует необходимая для решения актуальной задачи неврологии степень научной новизны, которая заключается в том, что автором впервые на основании клинических наблюдений показано, что уровень галанина ассоциирован с выраженностью вегетативных нарушений при БП: при снижении сывороточного галанина усугубляются проявления периферической вегетативной недостаточности. Выявлено влияние галанина на выраженность когнитивных расстройств и депрессии: в исследовании впервые отражены особенности динамики уровня галанина в зависимости от тяжести депрессии и глубины когнитивного дефицита, установлены клиничко-лабораторные ассоциации галанина с выраженностью постуральных деформаций и тремором покоя.

Научно-практическая ценность работы

Диссертация Хегай О.В. имеет очевидную теоретическую и практическую значимость. Результаты исследования могут быть использованы в работе неврологических, геронтологических и

реабилитационных отделений стационаров, в поликлинических условиях, в лабораторной сети. В работе обоснована целесообразность и перспективность дальнейших исследований галанина и его рецепторов с целью повышения эффективности диагностики и лечения болезни Паркинсона. Предложен способ диагностики степени тяжести вегетативных нарушений при болезни Паркинсона, что повышает возможности объективной диагностики.

Оценка содержания работы

Диссертация изложена на 123 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 8 таблицами и 22 рисунками. Указатель литературы включает 213 источников, из них 72 отечественных и 141 зарубежных авторов.

Во введении автор обосновывает актуальность работы, формулирует цель и задачи исследования, определяет научную новизну и практическую значимость исследования, основные положения, выносимые на защиту, указывает внедрение результатов исследования в практику.

В обзоре литературы автор приводит современные статистические данные об эпидемиологии болезни Паркинсона, описывает изученные к настоящему моменту патогенетические и патофизиологические особенности паркинсонизма, описывает высокую значимость нейромедиаторных нарушений в формировании симптомов и связанные с ними диагностические возможности. Необходимо отметить большое количество проанализированных актуальных зарубежных исследований, посвященных изучаемой теме. Из данных литературы следует, что своевременная диагностика болезни Паркинсона, основанная на выявлении премоторной стадии, представляет определенные сложности, вызванные «стёртым» течением и, в связи с этим, отсутствием субъективных жалоб на данную когорту симптомов, отсутствием должного внимания со стороны врача на этапе первичного обращения. Нейропептид галанин – широко распространённый пептид, модулирующий секрецию классических нейротрансмиттеров: ацетилхолина, серотонина и норадреналина. Галанин коэкспрессируется с ацетилхолином в холинергических нейронах базальных ядер, которые проецируются на нейроны гиппокампа. Нельзя не отметить тесную взаимосвязь галанина с гистаминергической системой туберомамиллярного ядра гипоталамуса, в которой галанин синтезируется наряду с ГАМК и другими пептидами (энкефалины, тиролиберин и

субстанцию Р). Наиболее мощные восходящие влияния системы туберомамиллярного ядра направляются в нейрогипофиз, в близлежащие дофаминсодержащие области вентральной покрышки среднего мозга и компактной части черной субстанции, в базальную область переднего мозга, в стриатум, неокортекс, гиппокамп, миндалину и таламические ядра средней линии, а нисходящие – в мозжечок, мост, продолговатый и спинной мозг. Таким образом, анатомо-функциональная связь галанинергической и дофаминергической систем неоспорима.

Во второй главе представлена общая характеристика клинических наблюдений. Автором обследовано 73 пациента с диагностированной болезнью Паркинсона. Основная группа была разделена на подгруппы: первая – 14 пациентов с первично диагностированной болезнью Паркинсона без противопаркинсонической терапии; вторая – 59 пациентов, получающие противопаркинсоническую терапию.

Группа контроля состояла из 22 практически здоровых лиц, аналогичных по полу и возрасту пациентам основной группы.

Всем обследованным проводилось неврологическое обследование с помощью ряда стандартных тестов и шкал оценки, лабораторное исследование включало в себя проведение иммуноферментного анализа для оценки содержания нейропептида галанина в сыворотке крови, взятой натощак. Статистическая обработка данных проводилась с помощью непараметрических методов исследования, применялись корреляционный, мультифакторный дисперсионный и регрессионный анализы.

В третьей главе приведена оценка клинических параметров. Согласно полученным данным, практически у всех пациентов основной группы были выявлены классические двигательные симптомы, однако, их степень тяжести не всегда соответствовала немоторным проявлениям. Немоторные нарушения зачастую выявлялись лишь объективно ввиду минимальных проявлений, не вызывали субъективных жалоб со стороны пациентов и не всегда соответствовали стадийности заболевания. Было отмечено значительное снижение качества жизни, высокие уровни тревожности, депрессии.

В 4 главе проанализировано количественное содержание галанина в сыворотке пациентов исследованных групп. Установлено значительное снижение количественного содержания галанина в сыворотке крови пациентов основной группы по сравнению с группой контроля. По результатам корреляционного анализа клинико-лабораторной ассоциации между уровнем галанина и полом, стадией заболевания по Хен и Яру, стажем леводопатерапии, формой заболевания не выявлено. Продемонстрирована

сопряжённость между снижением сывороточного галанина и усугублением когнитивного дефицита вегетативных расстройств, депрессии, тремора покоя и позных нарушений. Выявлена обратная зависимость содержания галанина и выраженности депрессии, а также отмечены следующие особенности: уровень нейропептида у пациентов с лёгкой депрессией был выше, чем при её отсутствии, однако, затем, по мере усугубления депрессии, уровень галанина значительно снижался.

На основании регрессионного анализа сделан вывод о сопряжённости определённых диапазонов содержания нейропептида галанина и степеней тяжести позных нарушений, депрессии и вегетативных расстройств. Был предложен способ диагностики степени тяжести вегетативных нарушений при болезни Паркинсона, оформленный в виде патента на изобретение.

В заключении автор проводит обобщение и обсуждение полученных результатов, сравнение с литературными данными. Выводы и практические рекомендации работы соответствуют поставленным цели и задачам и закономерно вытекают из результатов проведенного исследования.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основные результаты диссертационного исследования представлены в 11 печатных работах, в том числе в 4 рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией, неоднократно обсуждались на конференциях различного уровня и получили одобрение ведущих специалистов. Имеется патент на изобретение.

Поставленные перед автором задачи выполнены полностью. Вместе с тем, считаем целесообразным задать ряд вопросов, касающихся некоторых положений работы:

1. Как Вы объясните участие галанина в формировании позных нарушений?
2. Поясните, почему в группе пациентов, получающих комбинацию леводопы с агонистами дофаминовых рецепторов (АДР), отмечен более высокий уровень сывороточного галанина по сравнению с пациентами на монотерапии АДР?

Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней»

Диссертация Хегай Ольги Викторовны «Влияние нейропептида галанина на моторные и немоторные проявления болезни Паркинсона», выполненная под руководством профессора, доктора медицинских наук

Наталии Васильевны Селяниной, содержит новое решение актуальной задачи неврологии – оптимизацию диагностических подходов к раннему выявлению клинических проявлений болезни Паркинсона, а также объективизацию их степени тяжести. Автореферат написан в соответствии с требованиями, предъявляемыми Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации и полностью отражает основные положения диссертационного исследования. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, обоснованности выводов и достоверности полученных результатов представленная диссертация Хегай Ольги Викторовны является законченной, научно-квалификационной работой и соответствует требованиям, изложенным в п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.13 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Профессор кафедры неврологии и нейрохирургии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,

профессор

Жукова Наталья Григорьевна

634050, Сибирский федеральный округ,
Томская область, г.Томск, улица Московский тракт, 2
Телефон +7 (3822) 909-823
e-mail: rector@ssmu.ru

«30» V 2020 г.

Подпись д.м.н., профессора Жуковой Н.Г. заверяю

