



Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
“Кировский государственный медицинский университет”  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России)

ул. К. Маркса, 112, г. Киров, 610998  
ИНН/КПП 4346010151/434501001  
ОКПО 10942252, ОГРН 1034316504540  
тел.: (8332) 64-09-76; тел./факс: (8332) 64-07-34  
E-mail: [odpo@kirovgma.ru](mailto:odpo@kirovgma.ru)  
[www.kirovgma.ru](http://www.kirovgma.ru)

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Бондаренко Аллы Львовны на диссертационную работу Сумливой Ольги Николаевны «Патогенетическое участие серотониновой системы в процессах воспаления при клещевых нейроинфекциях (клещевой энцефалит и иксодовый клещевой боррелиоз)», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – Нервные болезни, 14.01.09 – Инфекционные болезни**

### **Актуальность темы исследования**

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) и клещевой вирусный энцефалит (КВЭ) являются наиболее распространенными трансмиссивными природно-очаговыми инфекциями на территории России. К настоящему времени подробно рассмотрены вопросы этиологии, эпидемиологии, клиники данных инфекций. Однако ряд немаловажных патогенетических закономерностей не нашли отражения в работах отечественных и зарубежных ученых. Актуальным направлением современной неврологии является изучение нейротрансмиттерных систем головного мозга, которое открывает новые перспективы в понимании патогенеза и развитии патологических симптомов. Исследование серотонинергической системы в совокупности с механизмами воспаления при клещевых инфекциях, а также вовлеченность этих изменений в развитие постинфекционного синдрома, возможность коррекции данных изменений изучены недостаточно, что и послужило целью данной диссертационной работы. Указанный комплекс нерешенных проблем свидетельствует об актуальности и своевременности диссертационной работы О.Н. Сумливой.

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

В диссертационном исследовании проведен анализ достаточного объема материала, комплексная оценка клинических, лабораторных, иммунологических методов обследования. С целью решения цели и каждой из задач диссертантом были сформированы соответствующие группы сравнения, с четко сформулированными критериями включения и исключения больных. Полученные в ходе клинического исследования результаты обработаны параметрическими и непараметрическими методами статистики на IBM-совместимом компьютере с применением интегрированных программ Microsoft Excel 7.0, пакета прикладных программ Statistica 8.0 (Statsoft Inc, USA), что свидетельствует о достоверности и обоснованности результатов исследований. Диссертационную работу Сумливой О.Н. характеризует убедительная документированность материалов и четкая этапность организации исследования. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, четко сформулированы и логично вытекают из результатов исследования и критического анализа источников литературы, используемых автором в соответствии с требованиями к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Исследование выполнялось в рамках комплексной темы «Изучение патогенетически обоснованных механизмов инновационных подходов к лечению и реабилитации в неврологии» (№ госрегистрации – 0120.0800816) и его результаты вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

## **Научная новизна и практическая значимость проведенного исследования**

Диссертационные исследования, проведенные автором, выполнены на высоком методическом уровне, результаты подвергнуты научному анализу. Новизна исследований определяется следующим:

- Впервые получены результаты изучения патогенетической роли серотониновой системы в процессах нейровоспаления при клещевом энцефалите и иксодовом клещевом боррелиозе. Установлено, что при

клещевом энцефалите отмечается дефицитарность серотонинергической системы в виде снижения уровней серотонина в тромбоцитах крови, сыворотке крови и ликворе в периодах разгара инфекции и ранней реконвалесценции. Впервые продемонстрировано, что в период разгара клещевого энцефалита снижение количественного содержания серотонина в сыворотке крови больных сопряжено с активностью воспалительного процесса и коррелирует с гипертермией, повышением цитоза и белка в ликворе, увеличением концентрации провоспалительных цитокинов альфа-ФНО, ИЛ-6, высокочувствительного СРБ в крови и ликворе и уменьшением уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в крови.

- Впервые доказано, что при паралитических формах клещевого энцефалита дефицит серотонина в тромбоцитах, сыворотке крови и ликворе, активность цитокинов альфа-ФНО, ИЛ-6, уровень высокочувствительного СРБ значительно выше, чем при непаралитических. На основании результатов исследования показано, что уровень тромбоцитарного серотонина у больных в остром периоде клещевого энцефалита может выступать прогностическим показателем формирования тяжелых паралитических форм инфекции и двухволнового течения заболевания (патент на изобретение №2474819 от 10.02.2013, патент на изобретение №2486514 от 27.06.2013).
- Впервые получены данные, свидетельствующие о том, что паралитические формы КЭ с высокой активностью воспалительного процесса сопровождаются увеличением концентрации НСЕ и снижением количественного содержания серотонина в ликворе. На основании выявления различий показателей серотонина в ликворе у больных с паралитическими и непаралитическими формами клещевого энцефалита, впервые доказана возможность применения данного показателя для прогнозирования тяжелых паралитических форм инфекции (патент на изобретение №2622016 от 08.06.2017).
- При клещевом энцефалите впервые продемонстрирована отрицательная корреляционная зависимость серотонина сыворотки крови с уровнем депрессии по госпитальной шкале, тромбоцитарного серотонина со степенью реактивной тревожности, пониженной активности и снижения мотивации по шкале астении, что подтверждает участие медиатора в развитии астенических и психоэмоциональных проявлений на фоне инфекционного процесса.

- Впервые определено снижение уровня тромбоцитарного серотонина у больных иксодовым клещевым боррелиозом в остром периоде инфекции, сохраняющееся в периоде ранней реконвалесценции.
- При иксодовом клещевом боррелиозе серотонин сыворотки имеет отрицательную корреляционную связь с уровнем реактивной тревожности, тромбоцитарная фракция также обратно коррелирует с реактивной тревогой, степенью понижения мотивации пациентов.
- Автором разработана реабилитационная терапия для пациентов в период ранней реконвалесценции клещевых нейроинфекций для коррекции астенического и психовегетативного синдромов.

### **Практическая значимость работы**

В результате проведенной работы обоснована необходимость проведения тестирования психоэмоциональных показателей в периоды разгара и реконвалесценции для объективности клинических данных.

Предложен метод прогнозирования развития очаговых форм в остром периоде клещевого энцефалита с помощью анализа крови, когда в тромбоцитах больного определяют уровень серотонина; при его значении более 150 нг/мл прогнозируется благоприятное течение заболевания с развитием непаралитических форм, менее 150 нг/мл – неблагоприятное течение с формированием паралитических очаговых форм (патент на изобретение № 2474819 от 10.02.2013). Выявлен способ прогнозирования развития двухволнового течения клещевого энцефалита с помощью анализа крови, отличающийся тем, что в тромбоцитах больного определяют уровень серотонина; при его значении более 200 нг/мл прогнозируют одноволновое течение заболевания, менее 200 нг/мл – двухволновое течение (патент на изобретение № 2486514 от 27.06.2013). Предложен способ прогнозирования развития тяжелого поражения головного мозга при клещевом энцефалите с помощью анализа ликвора больного с определением уровня серотонина; при его значении более 20 нг/мл прогнозируют среднетяжелое поражение ЦНС с развитием непаралитической формы, менее 20 нг/мл – тяжелое поражение с формированием паралитической формы (патент на изобретение № 2622016 от 08.06.2017 «Способ прогнозирования тяжелого поражения центральной нервной системы при клещевом энцефалите»).

Обоснована целесообразность включения в терапию раннего периода реконвалесценции пациентов с клещевым энцефалитом и иксодовым клещевым боррелиозом препарата адамантилбромфениламин в дозе 50 мг 2

раза в день внутрь в течение 25 дней для купирования астенического синдрома. Аргументировано, что организация школы пациентов после перенесенных клещевых нейроинфекций способствует повышению их приверженности к проведению комплексной индивидуальной программы реабилитации и мотивации на соблюдение здорового образа жизни.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные автором данные рекомендуется использовать в работе практических медицинских учреждений инфекционного и неврологического профилей. Внедрение результатов работы в клиническую практику важно для улучшения ранней диагностики паралитических форм клещевого энцефалита, для терапии реконвалесцентов с остаточными явлениями после клещевых нейроинфекций.

Для практического здравоохранения изданы учебно-методические пособия, предназначенные для неврологов, инфекционистов, терапевтов, врачей общей практики «Постинфекционная астения у реконвалесцентов клещевых нейроинфекций (клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз): диагностика и лечение» (Пермь, 2016) и «Организация школы здоровья для реконвалесцентов клещевых нейроинфекций (клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз)» (Пермь, 2017).

Способы прогнозирования развития очаговых форм КЭ и формирования двухволнового течения КЭ применяются в работе ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», ГБУЗ «Областная клиническая больница №3» г. Челябинска. На базе ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» организована школа здоровья для реконвалесцентов клещевых нейроинфекций. Методика лечения больных с астеническим синдромом внедрена в работу ГБУЗ ПК «Городская больница г. Соликамска».

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедрах инфекционных болезней и неврологии имени В.П. Первушина ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, на кафедре нервных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», а также в лекционном курсе и практических занятиях со слушателями

факультета усовершенствования врачей кафедры инфекционных болезней Пермского государственного медицинского университета.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность**

Диссертационная работа Сумливой О.Н. представляет собой законченный научно-исследовательский труд, изложенный на 290 страницах машинописного текста, и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, шести глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 216 отечественных и 109 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 38 таблицами, 78 рисунками. Представлены результаты клинических наблюдений в виде 7 выписок из историй болезней пациентов.

Во введении автор аргументирует актуальность исследования, четко формулирует цель и задачи исследования, приводит данные по научной новизне и практической значимости работы.

В обзоре литературы Сумливая О.Н. показывает, что клещевой энцефалит и иксодовый клещевой боррелиоз являются актуальными инфекционными заболеваниями для России и Пермского края. При описании основных клинических проявлений и исходов клещевого энцефалита в подглаве 1.1.2 автором приводится клиническая классификация, опубликованная в приложении № 1 приказа Министерства здравоохранения СССР № 141 от 09.04.1990, а также классификация клещевого энцефалита, предложенная А.П. Иерусалимским (2001). Диссертант дает краткую характеристику основных клинических форм заболевания, однако, не уделяет внимания полиэнцефалитической форме инфекции. Автор указывает, что клещевой энцефалит имеет несколько исходов: «выздоровление, остаточные явления, последствия, переход в хроническое течение и смерть больного». Следует отметить, что в инфектологии выделяют 4 основные возможные исходы болезни: выздоровление, остаточные явления, хроническое течение, летальный исход. Требуется уточнения приведенное автором на стр. 23 утверждение: «КЭ приводит к потере 4177 лет трудоспособной жизни». Диссертантом подробно сделан анализ литературы по серотонинергической системе головного мозга, рассмотрена ее роль в соматической и инфекционной патологии. Выявлено, что исследование серотонинергической системы в совокупности с механизмами воспаления при клещевых инфекциях, а также вовлеченность этих изменений в развитие

постинфекционного синдрома, возможность коррекции данных изменений на сегодняшний день мало изучены, что и послужило целью данной диссертационной работы.

В главе 2 «Материалы и методы» представлен дизайн исследования с описанием клинико-лабораторных методов. В процессе исследования для достижения поставленной цели использовалась общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфических методов. Данная научная работа является открытым сравнительным проспективным исследованием с применением комплексного подхода, включающего клинико-лабораторные, серологические, иммунологические и статистические методы. Представлена общая характеристика больных, изучаемые группы репрезентативны по численности, полу и возрасту. Распределение больных клещевым энцефалитом автором произведено по классификации 1990 г. При этом, выделены непаралитические и паралитические формы, - указанные термины широко использованы при изложении материала. Вместе с тем, согласно СП 3.1.3.2352-08 (профилактика клещевого вирусного энцефалита) «различают следующие острые формы заболевания КВЭ: лихорадочная, менингеальная и очаговая с различными сочетаниями поражения головного и спинного мозга». В клинических рекомендациях «Клещевой вирусный энцефалит у взрослых», 2014 г., указано, что «все клинические манифестные формы принято разделять на очаговые и неочаговые. К неочаговым относят лихорадочную и менингеальную форму, к очаговым – менингоэнцефалитическую, полиоэнцефалитическую, полиоэнцефалимиелитическую, полиомиелитическую».

Обращает внимание, что в таблице 2 представлены больные в зависимости от формы иксодового клещевого боррелиоза (эритемная и безэритемная), а названа таблица: «Распределение больных по стадиям и формам ИКБ». Возникает вопрос: какие стадии боррелиоза были выделены у пациентов?

Критериями исключения в проведенном исследовании являлись тяжелые соматические заболевания, органические психические расстройства, злоупотребление алкоголем и беременность. Однако в критерии исключения не включены: 1) отрицательные результаты обследования больных на другие клещевые инфекции (эрлихиоз, анаплазмоз), 2) пациенты с неврологической патологией, ) больные с поражением сердечно-сосудистой системой.

Группу контроля составили 30 здоровых, не имевших клещевых инфекций в анамнезе. Отдельно сформирована группа реконвалесцентов клещевых нейроинфекций с астеническим синдромом, у которой оценивалась клиническая эффективность препарата адамантилбромфениламин. Работа проводилась с информированного согласия пациента в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации 2000 г., с правилами Качественной Клинической Практики Международной Конференции по Гармонизации (ICHGCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского союза 2001 г. и требованиями Российского законодательства. Протокол клинического исследования одобрен независимым локальным Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

В главе 3 собственных исследований представлена клинико-неврологическая характеристика больных клещевым энцефалитом и данные углубленного обследования 80 пациентов с разными формами инфекции (психоэмоциональный статус, показатели астении, субъективных характеристик сна и вегетативных расстройств с использованием специальных методик тестирования, нейрогуморальные факторы). Автором установлено, что очаговая (паралитическая) форма клещевого энцефалита выявлена у 20 человек. Вместе с тем, в таблице 1 указано, что менингоэнцефалитическая форма выявлена у 12 пациентов и менингоэнцефалополиомиелитическая - у 8, а в таблице 6 – у 11 и 9 человек соответственно. Диссертант отметил очаговую неврологическую симптоматику у 53 обследованных, в том числе у 20 пациентов с очаговыми формами. При этом, кратковременные проявления в виде нарушения конвергенции, асимметрии сухожильных рефлексов зарегистрированы у 27 больных с менингеальной формой. Возникают вопросы: 1) у каких еще больных была выявлена очаговая симптоматика, 2) какие клинические проявления наблюдались у пациентов с менингоэнцефалитической формой и менингоэнцефалополиомиелитической? Автор указывает, что «поражения каудальной группы черепных нервов наблюдалось у 10 чел. в виде девиации языка, нарушения глотания, кашлевого рефлекса, дыхания, речи». Однако полиэнцефалитической формы у пациентов диссертантом не зарегистрировано. Ю.Н.Сумливая описывает развитие двигательных расстройств у 14 человек в виде центральных геми- и тетрапарезов, подкорковые гиперкинезов, генерализованного эпилептического синдрома. Но синдром полиомиелита у больных не выделен, однако, менингоэнцефалополиомиелитическая форма



установлена у ряда больных. Необходимо уточнить, какие очаговые формы по уровню поражения нервной системы имели место у обследованных больных. Автором при лабораторном обследовании в общем анализе крови больных клещевым энцефалитом лейкоцитоз отмечен в 31% случаев, лейкопения – 16%, повышенная СОЭ - 39%, тромбоцитопения – 8%. Интересно узнать: имеются различия в изменениях общего анализа крови у пациентов с неочаговыми и очаговыми формами болезни? Если да, то как это можно объяснить?

При анализе нейрогуморальных факторов при паралитической и непаралитической формах клещевого энцефалита (3.3.2.) автор акцентирует внимание на факте наличия достоверных различий показателей между контролем и больными паралитическими и непаралитическими формами в период разгара и реконвалесценции, а также констатирует значимые различия уровней цитокинов между больными разными формами. Резюмируя результаты этой части работы, диссертант делает заключение, которое стало основой для третьего вывода: в остром периоде в сыворотке крови у больных паралитической формой значительно выше концентрации провоспалительных цитокинов альфа-ФНО и ИЛ-6, чем при непаралитической; в периоде ранней реконвалесценции уровень ИЛ-6 выше при паралитической форме (стр.106). Следует отметить, что по ФНО в работе выявлена обратная закономерность. Однако важно не только констатировать вышеприведенные достоверные различия, но и проанализировать и объяснить наблюдаемые изменения цитокинов в динамике. Так, например, уровень ИЛ-6 достоверно увеличен у больных паралитическими формами в разгар заболевания по сравнению со здоровыми, в период реконвалесценции этот показатель увеличивается еще больше, в то время как у больных непаралитическими формами этот цитокин увеличивается в разгар заболевания значительно меньше и не изменяется в период реконвалесценции. С другой стороны, ФНО, который тоже является провоспалительным цитокином, у больных паралитическими формами в период разгара и реконвалесценции практически не отличается от нормы, а у пациентов с непаралитическими формами значительно повышен по сравнению с контролем и больными паралитическими формами в разгар заболевания. Как автор может объяснить данные тенденции и, тем самым, уточнить иммунопатогенез очаговых и неочаговых форм клещевого энцефалита? Такой глубокий анализ можно провести по каждому фактору нейрогуморальной регуляции с выявлением в ряде случаев разнонаправленных изменений в динамике заболевания при разных формах инфекции (таблица 14). Проведенный корреляционный анализ между значениями серотонина в тромбоцитах, сыворотке крови, ликворе и концентрациями альфа-ФНО, ИЛ-

6, ИЛ-10, НСЕ и hsCRP, а также показателями психоэмоциональной сферы позволил установить автору наличие некоторых прямых и отрицательных зависимостей различной степени выраженности.

В 4 главе диссертационного исследования показана клиничко-неврологическая характеристика больных иксодовым клещевым боррелиозом, а также углубленное исследование у них психоэмоционального статуса, показателей астении, субъективных характеристик сна и вегетативных расстройств, ряда нейрогуморальных факторов. Интересным фактом является выявление у 28 больных безэритемными формами (22%) вторичных эритем. Как автор это может пояснить? В работе исследован уровень ИЛ-10 при разных формах боррелиоза в динамике заболевания (таблица 24). Однако полученные данные не отражены в выводах. Проведенный корреляционный анализ между значениями серотонина в тромбоцитах, сыворотке крови, концентрациями ИЛ-6, ИЛ-10, НСЕ и hsCRP, а также показателями психоэмоциональной сферы у больных боррелиозом также позволил диссертанту установить наличие ряда прямых и отрицательных зависимостей различной степени выраженности.

В 5 главе исследования проведен мониторинг психоэмоционального статуса и серотонинергической системы у реконвалесцентов клещевых нейроинфекций. Показано, что обследование реконвалесцентов клещевого энцефалита через 1 и 3 месяца после выписки из стационара выявило сохранение астенического синдрома, нарушений вегетативной регуляции и психоэмоциональных проявления. У реконвалесцентов иксодового клещевого боррелиоза через 1 и 3 месяца также наблюдался астенический синдром и психоэмоциональные нарушения. Диссертант доказывает, что исследование психоэмоционального статуса, показателей астении с использованием специальных методик и шкал позволяет выявлять и значительно объективнее оценивать их изменение и вносить ясность в понимание ряда клинических проявлений с целью дальнейшей коррекции выявленных нарушений.

В 6 главе представлены результаты открытого сравнительного клинического рандомизированного исследования эффективности адамантилбромфениламина для лечения реконвалесцентов клещевых нейроинфекций с постинфекционной астенией. Следует отметить, что группа реконвалесцентов клещевого энцефалита, отобранных для лечения, состояла из 34 человек, из них 23 перенесли лихорадочную форму, 8 - менингеальную и 3 - паралитическую. Возникает вопрос: является данная выборка репрезентативной? Исследование показало клиническую эффективность

лекарственного препарата адамантилбромфениламин у реконвалесцентов после клещевых нейроинфекций (клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз), которая проявляется антиастеническим, вегетостабилизирующим, анксиолитическим свойствами, улучшением показателей качества жизни и нормализацией сна.

Раздел «закключение» логично выстроен, полностью отражает весь объем и значимость проведенного исследования. Однако в данном разделе не проведено обсуждение полученных результатов с литературными данными. На основании диссертационного исследования была сформулирована концепция иммунонейромедиаторного участия серотонинергической системы в процессах воспаления и астении при клещевых нейроинфекциях в период разгара болезни и реконвалесценции. Согласно выдвинутой концепции, независимо от вида возбудителя в остром периоде вирусного клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза, серотониновая система активно включается в саногенетические защитные процессы при воспалении и истощается. Полученные корреляции показателей астении, депрессии и серотонина крови свидетельствуют о том, что снижение активности серотонинергической системы в остром периоде и в периоде реконвалесценции способствует формированию постинфекционной соматогенной астении, вегетативным и эмоциональным нарушениям. Применение препарата адамантилбромфениламин с антиастеническим действием у пациентов с клещевыми нейроинфекциями в периоде ранней реконвалесценции способствует уменьшению астенического синдрома, степени тревоги и депрессии, улучшает субъективные характеристики сна и качество жизни.

Итогом данного исследования было решение значительной научной проблемы на стыке нервных и инфекционных болезней, позволяющее раскрыть патобиохимические механизмы участия серотонинергической системы в процессах воспаления и формирования астении при клещевых нейроинфекциях, что открывает перспективы поиска новых методов диагностики, лечения и профилактики ранних и поздних осложнений данных заболеваний.

Выводы и практические рекомендации представляются вполне обоснованными. Вместе с тем, практические рекомендации по выделению прогностических факторов формирования паралитической формы и развития двухволнового течения клещевого энцефалита не сформулированы

конкретно с указанием определенного уровня серотонина в тромбоцитах и ликворе. Данная работа имеет перспективы изучения изменений серотонинергической системы при хроническом течении клещевых нейроинфекций (клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз) и клещевых микст-инфекциях с разработкой методов коррекции нейромедиаторных нарушений.

### **Полнота опубликования, обсуждение результатов исследования**

По материалам диссертации опубликована 51 печатная работа, в том числе 20 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 2 – в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования; получены три патента на изобретение Российской Федерации: № 2474819 от 10.02.2013 «Способ прогнозирования развития очаговых форм клещевого энцефалита в остром периоде», № 2486514 от 27.06.2013 «Способ прогнозирования развития двухволнового течения клещевого энцефалита», № 2622016 от 08.06.2017 «Способ прогнозирования тяжелого поражения центральной нервной системы при клещевом энцефалите»; удостоверение на рационализаторское предложение №2690 от 24.03.2016 «Образовательная программа для реконвалесцентов клещевых инфекций».

Материалы диссертационной работы широко представлены на конгрессах и конференциях регионального, Российского и международного уровней. Разработаны и внедрены в практическое здравоохранение учебно-методические пособия для неврологов, инфекционистов, терапевтов, врачей общей практики «Постинфекционная астения у реконвалесцентов клещевых нейроинфекций (клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз): диагностика и лечение» (Пермь, 2016) и «Организация школы здоровья для реконвалесцентов клещевых нейроинфекций (клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз)» (Пермь, 2017).

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Основные положения, выводы и практические рекомендации диссертации нашли свое отражение в автореферате, изложенном на 50 страницах.

Принципиальных замечаний по работе нет, однако есть вопросы, которые не отражены в представленной работе:

1. Почему критерием исключения в проведенном исследовании не являлось наличие у пациентов неврологической и кардиальной патологии?
2. Какие очаговые формы по уровню поражения нервной системы и на основании каких симптомов наблюдались у больных клещевым энцефалитом?
3. Как можно объяснить разнонаправленные изменения уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6, альфа-ФНО у больных очаговыми и неочаговыми формами клещевого энцефалита в динамике инфекционного процесса?
4. Как Вы объясните изменения уровня ИЛ-10 у пациентов эритемной и безэритемной формами иксодового клещевого боррелиоза в динамике заболевания?
5. На странице 109 приведен клинический пример развития клещевого энцефалита, менингеальной формы, после введения на второй день после присасывания клеща иммуноглобулина против клещевого энцефалита. Как Вы это можете объяснить? Считаете ли Вы эффективной мерой предупреждения развития заболевания проведение пассивной иммунопрофилактики?
6. Как влияло наличие сопутствующей патологии у больных клещевыми инфекциями на формирование постинфекционной соматогенной астении, вегетативных и эмоциональных нарушений?

Отсутствие ответов на эти вопросы в диссертации несколько не снижают ее значимость и могут быть основой проведения дальнейших исследований в этом направлении.

### **Заключение**

Диссертация Сумлиной Ольги Николаевны «Патогенетическое участие серотониновой системы в процессах воспаления при клещевых нейроинфекциях (клещевой энцефалит и иксодовый клещевой боррелиоз)» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на современном методическом уровне, в которой на основании изучения

серотониновой системы у больных с клещевыми нейроинфекциями, решена актуальная научная проблема прогнозирования течения острого периода клещевых нейроинфекций и понимания механизмов формирования постинфекционной астении, что имеет важное значение для инфекционных и нервных болезней.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016 г. № 335 и от 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Сумливая О.Н. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.11 – нервные болезни, 14.01.09 – инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой инфекционных болезней

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук (14.01.09 – инфекционные болезни),

профессор

Бондаренко Алла Львовна

Подпись заверяю

*Наталья Евгеньевна*

*17.05.2018*



*(Сумливая О.Н.)*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней

Адрес организации: 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112, телефон: (8332) 64-09-76, электронная почта: med@kirovgma.ru, сайт: www.kirovgma.ru