МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (МИНОБОРОНЫ РОССИИ)

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, 6,
194044

«17» 10 2018 г. № 4/10/978
На № _____

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель начальника
Военно-медицинской академии
имени С.М. Кирова
по учебной и научной работе
доктор медицинских наук профессор
/Б. Котив

«17» [redacted] 018 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Бакулина Ильи Сергеевича на тему «Синдром верхнего мотонейрона при боковом амиотрофическом склерозе (клиническое, нейрофизиологическое и нейровизуализационное исследование)», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – Нервные болезни; 14.03.03 – Патологическая физиология.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ

Боковой амиотрофический склероз (БАС) является нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся сочетанным поражением верхнего и нижнего мотонейронов. Актуальность изучения БАС обусловлена высокой распространённостью этого заболевания, недостаточной изученностью патофизиологических механизмов поражения мотонейронов, отсутствием специфичных диагностических биомаркеров и эффективных методов лечения.

До настоящего времени диагностика БАС основана на выявлении признаков поражения верхнего и нижнего мотонейронов и подтверждении

прогрессирования заболевания. У значительной части пациентов с БАС отсутствуют клинические признаки поражения верхнего мотонейрона, выявление которых является обязательным для постановки диагноза в соответствии с действующими диагностическими критериями. Отсутствие объективных маркеров поражения верхнего мотонейрона является одной из причин поздней диагностики заболевания и высокой частоты диагностических ошибок. В связи с этим актуальной задачей является поиск объективных инструментальных признаков поражения верхнего мотонейрона при БАС с применением современных нейрофизиологических и нейровизуализационных методов, что имеет большое значение как для изучения патофизиологии поражения моторной коры при БАС, так и для улучшения диагностики заболевания. Всё вышеизложенное свидетельствует о высокой актуальности работы как в научном, так и в практическом плане.

ОБЪЕМ И СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, включает 17 таблиц и 24 рисунка. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов, методологии и методов исследования, результатов исследования (с подглавами, описывающими клиническую характеристику обследованных пациентов, результаты навигационной транскраниальной магнитной стимуляции и нейровизуализационного обследования), обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 18 отечественных, 218 зарубежных источников литературы и 18 собственных научных работ, подготовленных по теме диссертации.

Работа написана хорошим литературным языком. Оформление диссертации полностью соответствует требованиям, установленным Министерством образования и науки Российской Федерации. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

СВЯЗЬ ТЕМЫ С ПЛАНАМИ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ОТРАСЛЕЙ НАУКИ И НАРОДНОГО ХОЗЯЙСТВА

Диссертационная работа И.С. Бакулина выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБНУ «Научный центр неврологии».

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение нейрофизиологических и нейровизуализационных признаков симптомного и асимптомного поражения верхнего мотонейрона у пациентов с БАС для уточнения патофизиологических механизмов нейродегенеративного процесса и разработки диагностических биомаркеров заболевания.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

У пациентов с различными формами БАС проведено изучение синдрома верхнего мотонейрона с анализом клинических особенностей заболевания, результатов нейрофизиологического и нейровизуализационного обследования. Впервые описаны изменения корковых представительств мышцы кисти при БАС по данным навигационного ТМС-картирования (уменьшение площади и/или взвешенной площади), определена их связь с клиническими особенностями заболевания и нейрофизиологическими показателями. При БАС без клинических признаков поражения верхнего мотонейрона впервые показано наличие нейрофизиологических признаков поражения моторной коры (нарушение внутрикоркового торможения и уменьшение взвешенной площади корковых представительств мышцы кисти) при отсутствии структурного поражения верхнего мотонейрона по данным

нейровизуализации. Впервые определены показатели навигационной ТМС, имеющие наибольшее значение для верификации асимптомного поражения верхнего мотонейрона при БАС.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ РЕЗУЛЬТАТОВ

В диссертационной работе показана возможность выявления нейрофизиологических признаков поражения верхнего мотонейрона при БАС вне зависимости от наличия пирамидного синдрома, что подтверждает наличие при различных формах этого заболевания генерализованного поражения моторной системы. Показана роль навигационной ТМС с определением показателей корковых представительств мышц в оценке поражения моторной коры при различных вариантах БАС. При БАС без клинических признаков поражения верхнего мотонейрона показано наличие нарушения внутрикоркового торможения в моторной коре. Выявлены особенности структурного поражения моторной коры при различных формах БАС, что имеет значение для дальнейшего изучения гетерогенности заболевания. При классическом БАС показано вовлечение в патологический процесс немоторных участков коры головного мозга, что указывает на мультисистемный характер нейродегенеративного процесса при этом заболевании.

В работе показана высокая частота ошибочной диагностики БАС при отсутствии клинических признаков поражения верхнего мотонейрона. При классическом БАС показана возможность применения показателей навигационной ТМС как объективных маркеров поражения верхнего мотонейрона. Установлено, что навигационная ТМС может использоваться для выявления асимптомного поражения верхнего мотонейрона при БАС. Определены показатели навигационной ТМС, имеющие наибольшее значение для верификации асимптомного поражения верхнего мотонейрона при БАС, которые могут использоваться как диагностические маркеры

заболевания.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказывается адекватным объемом исследования, использованием в работе современных методов исследования (включая навигационную ТМС, воксель-ориентированную морфометрию и диффузионно-тензорную МРТ), применением адекватных методов статистического анализа полученных результатов. Выводы и практические рекомендации полностью основаны на результатах проведенных исследований, логично вытекают из материалов диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Автору принадлежит определяющая роль в постановке цели и задач исследования, выполнении протокола исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Проанализировано 18 отечественных и 218 зарубежных источников литературы. Самостоятельно были проведены клинический осмотр пациентов с использованием специальных шкал, навигационная ТМС с картированием моторной коры, обработка и анализ результатов нейровизуализационного обследования. Самостоятельно автором были проведены статистическая обработка и анализ полученных результатов исследования. Подготовлены статьи с их последующей публикацией в научных журналах.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Результаты диссертационной работы Бакулина И.С. могут быть использованы в практической и научно-исследовательской работе

неврологов и нейрофизиологов неврологических клиник и научно-исследовательских центров. Кроме того, результаты диссертационной работы Бакулина И.С. могут быть использованы при проведении дальнейших научных исследований в области изучения патофизиологических механизмов нейродегенеративного процесса при БАС.

ПОЛНОТА ИЗЛОЖЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТАХ

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 5 в журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации (1 из них принята в печать), которые полностью отражают основные результаты и выводы работы.

ЗАМЕЧАНИЯ

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

В ходе ознакомления с работой возникли следующие вопросы:

1. Как Вы считаете, возможно ли использовать транскраниальную магнитную стимуляцию в дифференциальной диагностике БАС с изолированным поражением нижнего мотонейрона и заболеваний с преимущественным поражением периферического мотонейрона, в частности со спинальной мышечной атрофией?

2. Одинаковое ли диагностическое значение имеет выявление клинических и нейрофизиологических признаков поражения верхнего мотонейрона при подозрении на БАС?

3. Наблюдали ли Вы пациентов с БАС и когнитивными нарушениями и различались ли у таких больных результаты ТМС и МР-морфометрии по сравнению с БАС без когнитивных нарушений?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Бакулина Ильи Сергеевича «Синдром верхнего мотонейрона при боковом амиотрофическом склерозе (клиническое, нейрофизиологическое и нейровизуализационное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – Нервные болезни; 14.03.03 – Патологическая физиология, выполненная под руководством доктора медицинских наук М.Н. Захаровой и доктора медицинских наук, профессора РАН Н.А. Супоневой, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – разработка нейрофизиологических и нейровизуализационных маркеров поражения верхнего мотонейрона при БАС, что имеет существенное значение для современной неврологии и патологической физиологии.

Диссертация Бакулина Ильи Сергеевича по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016г., № 748 от 02.08.2016г.), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – Нервные болезни и 14.03.03 – Патологическая физиология.

Отзыв на диссертацию обсуждён и утвержден на расширенном совместном заседании кафедры нервных болезней и кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-

медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (протокол № 7 от «09» октября 2018г.).

Начальник кафедры нервных болезней
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова
доктор медицинских наук профессор

Литвиненко Игорь Вячеславович

Согласен на обработку персональных данных Литвиненко И.В.

Заведующий кафедрой [redacted]ской физиологии
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова
доктор ме[redacted]к профессор

Цы[redacted]й Николаевич

Согласен на обработку персональных данных Цыган В.Н.

Подпись доктора медицинских наук профессо[redacted]ненко Игоря Вячеславовича, доктора медицинских наук профессора Цыгана Василия Николаевича заверяю.

Начальник отдела кадров
Военно-медицинской ака[redacted]ова

Гусев Д.Е.

Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6
Тел.: 8 (812) 329-71-00. Сайт: https://www.vmeda.org/
E-mail vmeda-nio@mil.ru