

Отзыв официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой доказательной медицины и клинической диагностики ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
Жильцова Ивана Викторовича

на диссертационную работу Бойко Александра Васильевича «**Диагностика и лечение прогрессирования болезни Паркинсона (клинико-экспериментальное исследование)**», представленную к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертация «Диагностика и лечение прогрессирования болезни Паркинсона (клинико-экспериментальное исследование)» по заявленным цели, задачам, содержанию, методам исследования, полученным результатам, положениям, выносимым на защиту, и рекомендациям по практическому использованию результатов соответствует отрасли 14.00.00 – медицинские науки и специальности 14.01.11 – нервные болезни (соответствует требованиям пунктов 2, 4 и 5 раздела «Область исследования» паспорта специальности 14.01.11 – нервные болезни, утвержденного приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23 апреля 2018 г. № 116).

Актуальность темы диссертации

Актуальным направлением современных научных исследований в области медицины является изучение факторов, лежащих в основе развития и прогрессирования заболеваний человека. Анализ научных публикаций подтверждает высокую распространенность болезни Паркинсона в Республике Беларусь и в мире, а также неуклонно продолжающийся ее рост (Y. Ben-Shlomo et al. The epidemiology of Parkinson's disease. Lancet, 2024. – Vol. 403 (10423). – P. 283-292).

Данные многочисленных научных публикаций свидетельствуют о растущей популярности исследований феномена нейровоспаления как при болезни Паркинсона (БП), так и при других нейродегенеративных заболеваниях (Çınar E, Tel BC, Şahin G. Neuroinflammation in Parkinson's Disease and its Treatment Opportunities. Balkan. Med. J., 2022 – Vol. 39 (5). – P. 318-333).

Весьма перспективной считается как разработка методов ранней диагностики прогрессирующего БП (Leite Silva et al. Premotor, nonmotor and motor symptoms of Parkinson's Disease: A new clinical state of the art. *Ageing. Res. Rev.*, 2023. – Vol. 84. – P. 101834.), так и методов лечения, позволяющих изменять течение БП (N. Vijiaratnam et al. Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.*, 2021. – Vol. 20 (7). – P. 559-572). При этом, согласно многочисленным источникам (не менее 63 систематических обзоров, мета-анализов и результатов рандомизированных контролируемых клинических испытаний за последние 5 лет), отмечается, что различные способы клеточной терапии БП являются перспективными и демонстрируют многообещающую клиническую эффективность (F. Wang et al. Cell-therapy for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Transl Med.*, 2023. – Vol. 21 (1). – P. 601).

Вышеизложенная информация позволяет считать тему диссертационного исследования Бойко Александра Васильевича «Диагностика и лечение прогрессирующей болезни Паркинсона (клинико-экспериментальное исследование)» в достаточной степени актуальной для мирового и отечественного здравоохранения.

Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту

Автором диссертационного исследования впервые морфологически доказано, что у крыс при интраназальной аппликации различных доз (1, 10 или 100 мкг/кг/мл) липополисахарида *E. coli* в области базальных ядер и в черной субстанции развиваются одинаковые по тяжести, объему и степени поражения изменения, которые не сопровождаются изменением моторной активности, что клинически соответствует премоторной стадии паркинсонического синдрома (ПС).

По результатам выполненных автором лабораторных исследований показателей обмена дофамина в сыворотке крови и спинномозговой жидкости крыс представлены новые научные данные о закономерном прогрессирующем (от 7 к 21 суткам наблюдения) развитию нейромедиаторной недостаточности при паркинсоническом синдроме различной этиологии (как воспалительной, так и токсической), причем при ПС токсической этиологии указанная недостаточность была выражена в значимо большей степени.

Автор впервые доказал взаимосвязь воздействия анамнестических факторов (частые рецидивы герпетической

инфекции, вызванной вирусами простого герпеса 1-2 типов, болевой синдром, стрессовые ситуации, воспалительные заболевания ЛОР-органов, действие токсических веществ), по отдельности и, особенно, в комбинации, с более ранним развитием и более быстрым прогрессированием болезни Паркинсона. При этом только в 2024 г. в мировой медицинской публицистике появились указания на возможную причинно-следственную связь между хроническим периодонтитом и болезнью Паркинсона (Yang R. et al. Potential correlation between chronic periodontitis and Parkinson's disease. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 2024. – Vol. 42 (4). – P. 521-530). Одновременно впервые были получены данные о частоте встречаемости вышеперечисленных анамнестических факторов при различных клинических формах болезни Паркинсона.

Впервые описаны клинические и лабораторные показатели (показатель альбуминового коэффициента менее 83,95, уровень антител к α -синуклеину в сыворотке крови более 4,11 нг/мл и оценка менее 26 баллов по Монреальской когнитивной шкале), сочетанное наличие которых позволяет прогнозировать развитие быстрого прогрессирования болезни Паркинсона с чувствительностью 83,8% и специфичностью 76,2%.

По результатам выполненных А.В. Бойко экспериментальных (доклинических) и клинических исследований впервые доказан терапевтический эффект внутривенной инфузии биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток костного мозга, значимо превышающий плацебо-эффект. Впервые продемонстрировано, что данный терапевтический эффект проявляется как клиническим улучшением (позитивные изменения балльной оценки ригидности, постуральной нестабильности и птоза в динамике у крыс с паркинсоническим синдромом, улучшение самочувствия по шкале CSI-I и оценки неврологического статуса по Части III унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений (MDS UPDRS) у пациентов с болезнью Паркинсона), так и значимой положительной динамикой показателей обмена дофамина (концентрация дофамина, гомованилиновой кислоты), уровней про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-10) в крови и спинномозговой жидкости.

Таким образом, автор диссертационного исследования впервые научно обосновал, разработал и внедрил в практическое здравоохранение новый метод определения вероятности быстрого прогрессирования болезни Паркинсона, а также новый метод лечения

болезни Паркинсона при помощи внутривенной инфузии биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток костного мозга, тем самым открывая новое научное направление.

Помимо этого, А.В. Бойко впервые получены убедительные доказательства участия воспалительных и аутоиммунных реакций в патогенезе паркинсонического синдрома и болезни Паркинсона, в частности – в раннем дебюте моторных нарушений и формировании быстрого типа прогрессирования заболевания.

Все научные положения диссертации, выносимые на защиту, основаны на новых научных результатах, некоторые из которых являются крупными достижениями в соответствующей отрасли медицинской науки, обеспечивающими приоритет Республики Беларусь в области диагностики и лечения болезни Паркинсона.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Заключительные выводы и рекомендации по практическому использованию результатов диссертационного исследования Бойко Александра Васильевича сформулированы в соответствии с поставленными целью и задачам и основываются на научных результатах, полученных при использовании общепринятых шкал оценки выраженности клинических симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона; использованные при этом диагностические наборы реагентов и лабораторное оборудование являются современными и адекватны цели и задачам исследования. В работе корректно использованы статистические методы обработки данных, что позволило получить достоверные результаты. Выводы логично вытекают из материалов выполненного исследования, объективны и последовательны, соотносятся с научной новизной работы и положениями, выносимыми на защиту, основаны на достаточном объеме экспериментальных и клинических данных. Использованные в исследовании выборки лабораторных животных и пациентов с болезнью Паркинсона являются достаточными по объёму (репрезентативными), что позволило в большинстве сравнений доказать статистическую значимость наблюдаемых различий релевантных клиничко-лабораторных показателей.

Работа выполнена на хорошем методологическом уровне. Дизайн исследования базируется на принципах выполнения подобных исследований, принятых в мире и Республике Беларусь, что

позволило как подтвердить и перепроверить ранее полученные сведения, так и получить принципиально новые научные результаты, которые отражены в положениях, выносимых на защиту. Так, в международных научных базах медицинской информации можно обнаружить использование термина «вторичная воспалительная пенумбра» при ишемическом инсульте (M. Gauberti, S.M. de Lizarrondo, D. Vivien. The "inflammatory penumbra" in ischemic stroke: From clinical data to experimental evidence. Eur. Stroke. J., 2016. – Vol. 1 (1). – P. 20-27). При этом запрос на русском и английском языках по ключевым словам «воспалительная пенумбра при болезни Паркинсона» возвращает только публикации, в которых Бойко А.В. является автором либо соавтором, что подтверждает приоритет соискателя в отношении вводимого научного термина.

Также следует отметить, что в международных научных базах медицинской информации имеется большое количество работ, посвященных исследованию воспалительных и/или иммунных нарушений при болезни Паркинсона, при этом в аналитическом обзоре литературы диссертационного исследования даны ссылки практически на все основные исследования данной направленности вкпе с их кратким описанием и анализом ранее полученных данных. Следует особо отметить, что взаимосвязь между воспалительными и/или иммунными нарушениями и быстрым прогрессированием заболевания ранее не изучалась.

Вышеприведённая информация в совокупности с результатами проведенной клинической апробации методов диагностики и лечения болезни Паркинсона позволяет считать выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации Бойко А.В., обоснованными и достоверными.

**Научная, практическая, экономическая
и социальная значимость результатов диссертации
с указанием рекомендаций по их использованию**

Научная значимость диссертационного исследования Бойко Александра Васильевича «Диагностика и лечение прогрессирования болезни Паркинсона (клинико-экспериментальное исследование)» не вызывает сомнений и заключается в полученных в ходе выполнения экспериментальных и клинических исследований новых научных данных. Так, было установлено, что у крыс при интраназальной аппликации различных доз липополисахарида в области базальных ядер и в черной субстанции развиваются одинаковые по тяжести,

объему и степени поражения изменения, которые не сопровождаются изменением моторной активности. По результатам лабораторного исследования показателей обмена дофамина в сыворотке крови и спинномозговой жидкости крыс с паркинсоническим синдромом разной этиологии доказано прогрессивное развитие дофаминовой недостаточности от 7 к 21 суткам. По результатам экспериментальных и клинических исследований доказан положительный терапевтический эффект внутривенной инфузии биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных стволовых клеток костного мозга. Показано влияние анамнестических факторов на более раннее развитие и быстрое прогрессирование болезни Паркинсона.

Выявленные автором прогностические факторы развития быстрого типа прогрессирования БП востребованы в научной и практической деятельности как в части оптимизации показаний для проведения клеточной терапии при болезни Паркинсона, так и в аспекте возможного контроля эффективности применения новых методов лечения прогрессирования болезни Паркинсона.

О практической значимости работы свидетельствует наличие трех рационализаторских предложений и четырех актов о использовании и ним; двух инструкций по применению и 5 актов внедрения к ним; одного учебного пособия и трех актов о внедрении и практическом использовании к нему; одного патента и трех актов использования к нему.

Социально-экономическая значимость работы определяется возможностью научно обоснованно планировать комплекс организационных, диагностических и лечебных мероприятий по уменьшению негативного влияния болезни Паркинсона на качество жизни заболевших, что достигается улучшением самочувствия и моторной активности пациентов после инфузии биомедицинского клеточного продукта. Все это ведет к оптимизации использования финансовых средств, достигаемой при внедрении разработанных методов диагностики и лечения в практическое здравоохранение. Кроме этого, внедрение в практику здравоохранения новых методов диагностики и лечения БП, предложенных Бойко А.В., может быть востребовано в рамках оказания экспортно-ориентированных медицинских услуг зарубежным гражданам (что подтверждается соответствующими актами внедрения от 2024 г.).

Вышесказанное свидетельствует, что диссертационная работа Бойко Александра Васильевича актуальна в научном, практическом экономическом и социальном плане.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Основные положения диссертации отражены в печатных работах: 36 статей на русском и английском языках в рецензируемых отечественных и зарубежных научных журналах, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (общий объем публикаций – 22,59 авторских листа); 15 статей и тезисов докладов на русском и английском языках в сборниках отечественных и зарубежных конференций (общий объем публикаций – 1,88 авторских листа). Получен 1 патент на изобретение; Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 2 инструкции по применению.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа Бойко Александра Васильевича оформлена в соответствии с «Положением о присуждении учёных степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», утверждённым Указом Президента Республики Беларусь № 560 от 17.11.2004 г. (в редакции Указа Президента Республики Беларусь № 190 от 02.06.2022 г.), «Инструкцией о порядке оформления квалификационной научной работы (диссертации) на соискание учёных степеней кандидата и доктора наук, автореферата и публикаций по теме диссертации» от 28.02.2014 г. (в редакции Постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 22 августа 2022 г. № 5).

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, отражает цель, задачи, основные положения диссертации, выносимые на защиту, а также выводы.

Замечания по диссертации

1. Автор не обосновывает выбор токсина ротенона и системного пути его введения для создания токсической модели паркинсонического синдрома.
2. Не указано, насколько идентичными были морфологические изменения нейронов черной субстанции и стриатума мозга крыс после воздействия липополисахарида *E. coli* и ротенона, и насколько можно считать развивающиеся при этом патологические состояния проявлениями одного и того же заболевания, особенно с

учётом отсутствия клинических проявлений паркинсонического синдрома на фоне воздействия липополисахарида *E. coli*.

3. В тексте диссертации и автореферата нет авторского обоснования выбора в качестве исследуемых лабораторных показателей сыворотки крови и спинномозговой жидкости кортизола, интерлейкина-1 β , интерлейкина-10 и антител к α -синуклеину у пациентов с болезнью Паркинсона и лиц контрольной группы.
4. При описании клинического случая №2 в Главе 4 на страницах 129-130 диссертации упомянут такой метод исследования дрожания, как акселерометрия. При этом диагностический принцип данного метода, равно как и используемая аппаратура, в тексте диссертации не описываются.
5. Отсутствие ссылок на данные о случаях развития болезни Паркинсона посттравматического генеза.
6. Отсутствует оценка самочувствия, неврологического статуса и лабораторных показателей крови и спинномозговой жидкости пациентов-реципиентов клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных стволовых клеток костного мозга на 21 сутки с момента вмешательства в сравнении с контрольной группой, хотя указанное сравнение выполнено для крыс в ходе доклинического исследования.
7. В тексте диссертации и автореферата имеются единичные опечатки, грамматические и орфографические ошибки, а также стилистически неудачные выражения.

Вышеперечисленные замечания не умаляют достоинств диссертационного исследования Бойко А.В., не уменьшают степень обоснованности основных научных и практических выводов диссертации, не влияют на их теоретическую, практическую, экономическую и социальную значимость.

Соответствие научной квалификации ученой степени, на которую претендует диссертант

Диссертация Бойко Александра Васильевича «Диагностика и лечение прогрессирования болезни Паркинсона (клинико-экспериментальное исследование)» соответствует специальности 14.01.11 – нервные болезни и является самостоятельно выполненным завершённым квалификационным научным исследованием.

Представленная на рецензию диссертация посвящена разработке нового научного направления и содержит принципиально новые научные результаты, совокупность которых является крупным

достижением в соответствующей отрасли науки. Новые научные результаты, полученные в ходе выполнения диссертации, могут обеспечить приоритет Республики Беларусь в области эффективных диагностики и лечения болезни Паркинсона.

Четкое и грамотное обоснование актуальности исследования, точная формулировка цели и задач планируемого научного исследования, подробный анализ отечественной и международной литературы по изучаемой проблеме, большой вклад автора в сбор и обработку клинического материала, уровень качества анализа результатов исследования, сущность полученных новых научных данных и сформулированных выводов, уровень внедрения результатов диссертационного исследования в практику здравоохранения Республики Беларусь позволяют считать, что научная квалификация Бойко Александра Васильевича соответствует ученой степени доктора медицинских наук.

Заключение


Диссертационная работа Бойко Александра Васильевича «Диагностика и лечение прогрессирования болезни Паркинсона (клинико-экспериментальное исследование)», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, по своей актуальности, объёму проведенных исследований, новизне полученных результатов и научно-практической значимости является законченным самостоятельно выполненным научно-исследовательским трудом.

Бойко Александр Васильевич заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук за:

1. Разработку научной концепции «нейровоспалительной пенумбры», отражающей участие воспалительных реакций, определяемых морфологически, лабораторно и при нейровизуализации, в развитии моторных симптомов болезни Паркинсона и формировании быстрого типа прогрессирования заболевания;
2. Научную разработку и практическое внедрение методики определения вероятности быстрого прогрессирования болезни Паркинсона;
3. Исследование анамнестических факторов, предшествующих развитию моторных симптомов болезни Паркинсона, и определение их частоты у заболевших;
4. Доказательство терапевтического эффекта, значимо превышающего плацебо-эффект, от однократной внутривенной

- инфузии биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток костного мозга в дозе $11,9 [10,0-19,2] \times 10^6$ (0,16 млн/кг массы тела) в течение 7 суток наблюдения;
5. Экспериментальное и клиническое научное обоснование применения биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток костного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона;
 6. Установление развития схожих нейродегенеративных изменений в базальных ядрах и черной субстанции крыс с паркинсоническим синдромом, развившимся при интраназальном введении различных доз липополисахарида *E. coli* (1, 10 или 100 мкг/кг/мл);
 7. Доказательство универсальных проявлений негативного воздействия токсических и воспалительных факторов в виде дегенеративных изменений базальных ядер и черной субстанции лабораторных животных (крыс) с формированием различных видов паркинсонического синдрома, а также в виде прогрессивного снижения лабораторных показателей обмена дофамина в сыворотке крови и спинно-мозговой жидкости.

Доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой
доказательной медицины
и клинической диагностики ФПК и ПК
учреждения образования «Витебский
государственный ордена Дружбы
народов медицинский университет»


И.В.Жильцов

18.11.2024

Личную подпись

И.В. Жильцова

ЗАВЕРЯЮ

Старший инспектор по кадрам

Аль Килани В.В.

19.11.2024

