

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора Шалькевича Леонида Валентиновича, заведующего кафедрой детской неврологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» на диссертационную работу Бойко Александра Васильевича «Диагностика и лечение прогрессирующей 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 прогрессирующей болезни Паркинсона (клинико-экспериментальное исследование)» посвящена научному обоснованию ранней диагностики типов прогрессирующей и доказательству клинической эффективности патогенетического лечения заболевания с применением мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток. Учитывая использование в научной работе экспериментального моделирования и клинического исследования, диссертация соответствует отрасли 14.00.00 – медицинские науки и специальности 14.01.11 – нервные болезни (пункты 2, 4 и 5 области исследования паспорта специальности, утвержденного приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23 апреля 2018 г. № 116).

### **Актуальность темы диссертации**

Болезнь Паркинсона представляет собой одну из наиболее актуальных неврологических проблем. Заболевание приводит к преждевременной инвалидизации населения, с потерей не только профессиональных навыков и способности к самообслуживанию, но также наносит значимый ущерб экономике страны.

Наиболее частой и общепринятой причиной развития БП является возраст-зависимый дегенеративный процесс в экстрапирамидных структурах нервной системы. Вследствие индивидуальных особенностей организма и течения патологического процесса у пациентов формируются

различные клинические формы заболевания, характеризующиеся не только различной комбинацией степеней выраженности моторных и немоторных симптомов, но и различным типом их прогрессирования. Принимая во внимание устойчивый рост числа лиц пожилого возраста в мире и связанное с этим увеличение случаев БП, представляется закономерным неуклонное повышение количества исследований, посвященных изучению причин и механизмов развития патологических и саногенетических реакций при БП, разработке новых принципов и критериев ранней диагностики, а также изучению эффективности новых методов лечения данного заболевания.

Несмотря на достижения современной медицины в плане разработки новых препаратов для заместительного лечения дофаминовой недостаточности при БП, диагностические и лечебные мероприятия, направленные на торможение быстрого прогрессирования заболевания в настоящее время разработаны недостаточно. Это может быть объяснено недавним по научным меркам началом научного изучения факторов, активирующих или тормозящих гибель нейронов. Единичные научные публикации, посвященные исследованию эффективности клеточной терапии при болезни Паркинсона, датируются концом девяностых годов прошлого столетия. Первоначальные исследования в основном были сосредоточены на трансплантации тканей, таких как эмбриональная мезэнцефальная ткань, ткань мозгового вещества надпочечников, ткань каротидного тельца и ткань симпатического ганглия. В силу ряда причин, прежде всего этических, исследователи постепенно перешли на трансплантацию аутологичных клеток: нейрональные клетки-предшественники, фетальные стволовые клетки, клетки пигментного эпителия сетчатки, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки и, в том числе, мезенхимальные стволовые клетки костного мозга.

Все перечисленное определяет актуальность диссертационной работы и объясняет необходимость проведения исследований в данном направлении.

#### **Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту**

В ходе выполнения экспериментальных исследований было расширено научное представление о формировании схожих дегенеративных изменений в черной субстанции и базальных ядрах экспериментальных животных (крыс линии Wistar) при введении липополисахарида в

различных дозах, а также о наличии премоторной стадии паркинсонического синдрома нейровоспалительного генеза. Результаты диссертации впервые доказывают более выраженное нарушение проницаемости гемато-энцефалического барьера у пациентов с быстрым типом прогрессирования болезни Паркинсона по сравнению с медленным типом. Показано участие иммунных процессов в формировании как немоторных симптомов болезни Паркинсона, так и типа прогрессирования заболевания. Получены новые данные о влиянии экзогенных факторов в анамнезе болезни Паркинсона на более ранний дебют моторных симптомов заболевания.

В ходе выполнения диссертации впервые была разработана научная концепция нейровоспалительной пенумбры, отражающая текущее научное и практическое понимание воспалительных и иммунных нарушений в организме пациентов с болезнью Паркинсона, что позволяет изучать возможность противовоспалительного и иммунологического направления терапии, тормозящей прогрессирования заболевания.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Заключительные выводы и рекомендации в диссертации Бойко Александра Васильевича сформулированы в соответствии с поставленной целью и задачам исследования. Работа выполнена в два этапа. В экспериментальном разделе работы проведены следующие эксперименты: 1) моделирование синдрома паркинсонизма воспалительного происхождения на белых крысах линии Wistar (морфологические исследования потребовали 28 животных, лабораторные исследования потребовали 40 животных) и 2) моделирование синдрома паркинсонизма токсического генеза также на белых крысах линии Wistar (80 животных основной группы и 20 животных контрольной группы). Во второй, клинической части работы приняли участие пациенты с БП 1-3 степени тяжести по Хен-Яру ( $n=207$ ) и лица контрольной группы ( $n=34$ ). Научные положения, выводы и рекомендации опираются на данные, полученные путем использования общепринятых и доступных для практического здравоохранения методов лабораторной диагностики.

В работе корректно использованы статистические методы обработки данных, что позволило получить достоверные результаты проведенной работы. Выводы логично вытекают из материалов исследования, объективны и последовательны, соотносятся с основными научными положениями и основаны на достаточном объеме клинического и

экспериментального материала. Результаты полученных исследований и разработанные на их основании практические рекомендации отражены в положениях, выносимых на защиту, и в заключительных выводах.

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

При проведении экспериментального этапа диссертационной работы было получено морфологическое подтверждение премоторной стадии паркинсонического синдрома нейровоспалительного генеза; выявлена схожая динамика лабораторных показателей обмена дофамина в сыворотке крови и спинномозговой жидкости экспериментальных животных (крысы) с паркинсоническим синдромом нейротоксической или нейровоспалительной этиологии. Получено морфологическое и лабораторное подтверждение универсальности реализации негативного воздействия различных этиологических факторов окружающей среды на анатомические структуры экстрапирамидной системы в головном мозге лабораторных животных. По результатам лабораторных, экспериментальных и клинических исследований был доказан паракринный эффект мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. Получены новые данные о влиянии иммунных процессов на патогенез болезни Паркинсона, заключающиеся в более выраженном нарушении проницаемости гемато-энцефалического барьера у пациентов с быстрым типом прогрессирования болезни Паркинсона; участии иммунных процессов в формировании как немоторных симптомов болезни Паркинсона, так и особенностей прогрессирования заболевания; влиянии экзогенных факторов на более ранний дебют моторных симптомов заболевания. Установлено также влияние иммунных изменений на клинические и лабораторные характеристики пациентов с различным типом прогрессирования болезни Паркинсона. Важным представляется выявление автором прогностических факторов развития быстрого типа прогрессирования болезни Паркинсона.

Полученные данные могут быть использованы в образовательной деятельности студентов медицинских ВУЗов, на курсах повышения квалификации врачей соответствующих специальностей, являются полезными в практической деятельности учреждений здравоохранения соответствующего профиля. Практикоориентированность проведенного

исследования способствует оптимизации диагностических и лечебных мероприятий в рамках оказания медицинской помощи пациентам с болезнью Паркинсона.

Работа выполнена в рамках трех тем научно-исследовательских работ Государственных научно-технических программ, имеется 12 актов о внедрении и использовании результатов проведенного диссертационного исследования в учреждения здравоохранения и образования Республики Беларусь.

Социально-экономическая значимость работы состоит в позитивном влиянии ее результатов на улучшение субъективного состояния и моторной активности пациентов после введения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, что косвенно ведет к улучшению выполнения трудовых навыков и навыков самообслуживания. Внедрение результатов научного исследования в работу организаций здравоохранения позволяет оказывать медицинские услуги не только гражданам Республики Беларусь, но и осуществлять экспорт медицинских услуг зарубежным гражданам.

#### **Опубликованность результатов диссертации в научной печати**

Основные положения диссертации отражены в печатных работах: 36 статей в рецензируемых научных журналах, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (общим объемом публикаций 22,59 авторского листа); 15 материалов конференций и тезисов докладов (общим объемом публикаций 1,88 авторского листа). Получен 1 патент. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 2 инструкции по применению.

#### **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Диссертационная работа и автореферат оформлены в соответствии с Инструкцией о порядке оформления диссертации и автореферата, утвержденной постановлением ВАК Республики Беларусь. Диссертация содержит следующие разделы: введение, общую характеристику работы, аналитический обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, 4 главы собственных исследований и обсуждения полученных результатов, заключения с рекомендациями по практическому использованию разработок, библиографического списка, приложений. Полный объем диссертации составляет 184 страницы машинописного

текста, содержит 42 таблицы (19 страниц), 22 рисунка (8 страниц), 24 приложения (55 страниц). Библиографический список (33 страницы) состоит из списка использованных источников (317 работ, из которых 33 русскоязычных и 284 зарубежных) и списка публикаций соискателя (60 работ).

Автореферат соответствует содержанию диссертации, отражает цель, задачи, основные положения диссертации, выводы.

### **Замечания по диссертации**

1. Кто проводил оценку когнитивного статуса и депрессивных нарушений у пациентов?
2. Что входило в структуру болевого синдрома и проводилась ли его балльная оценка?
3. Что понималось под «острым психологическим стрессом», кто проводил диагностику и назначалась ли соответствующая терапия? Применялись ли при этом фармакологические методы?
4. Проводились ли генетические исследования для исключения наследственного генеза двигательных нарушений?
5. Что входило в понятие «выраженные атрофические изменения в области базальных ядер по данным нейровизуализации»?
6. Насколько обосновано выделение быстрого, медленного и неопределенного типов прогрессирования болезни Паркинсона, если общеупотребимым являются быстрый, умеренный и медленный типы? Проводилась ли клиническая апробация данного деления?
7. В чем заключается оригинальность в рекомендациях выполнять премедикацию и соблюдать правила асептики при введении биомедицинских клеточных продуктов?
8. Для кого предназначены рекомендации использовать лабораторных животных для оценки эффективности терапии на этапе доклинических исследований и стадии двигательных нарушений?
9. Недостаточно структурированы материалы и методы исследования (дизайн, количество и распределение пациентов и др.).
10. В тексте имеются стилистически неудачные выражения: «Определение иммунных показателей в сыворотке крови и спинномозговой жидкости позволяет выявить отличия в уровнях цитокинов», «связано с приблизительным описанием посредством моделей функционирования организма человека (в том числе и нервной системы)», «процесс нейровоспаления жизненно важен»,

«БП влияет на качество жизни пациентов в более широком смысле, а не только посредством изменений в моторной сфере», «вновь диагностированных пациентов», «общее состояние пациента должно было ему позволять понимать и выполнять требуемый график посещений/исследований».

11. В тексте встречаются ссылки на международные исследования без указания литературного источника (страницы 46 и 102).

Указанные замечания значительно не снижают общего достоинства работы и качество полученных результатов.

### **Соответствие научной квалификации ученой степени, на которую претендует диссертант**

Актуальность исследования, формулировка цели и задач исследования, анализ научной литературы по изучаемой проблеме, проведенный набор и обработка клинического материала, полученные новые данные, их анализ и формулировка выводов позволяют считать, что научная квалификация Бойко Александра Васильевича соответствует ученой степени доктора медицинских наук.

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

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация 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 и соответствует требованиям, установленным главой 3 Положения о присуждении ученых степеней.

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

- научную разработку, клиническую апробацию и внедрение метода определения вероятности быстрого прогрессирования болезни Паркинсона у пациентов с неопределенным типом прогрессирования заболевания.

- обоснование применения, проведение клинической апробации и оценку клинико-лабораторной эффективности в течение семи суток после однократного внутривенного введения биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона.

- уточнение клинических и лабораторных характеристик пациентов с разными типами прогрессирования болезни Паркинсона и их отличий от лиц группы сравнения, что позволило доказать участие воспалительных реакций в этиопатогенезе заболевания;

- доказательство участия приобретенных внешних факторов в антиципации моторных симптомов болезни Паркинсона;

- клиническое и лабораторное доказательство отличного от действия плацебо паракринного эффекта однократного внутривенного введения аутологичных ММСК костного мозга в дозе  $11,9 [10,0-19,2] \times 10^6$  (0,16 млн/кг массы тела) у пациентов с болезнью Паркинсона в первую неделю после введения;

- экспериментальное и клиническое обоснование практического использования термина «нейровоспалительная пенумбра» при описании новой цели диагностики и мишени лечения болезни Паркинсона;

- доказательство формирования немоторной стадии паркинсонического синдрома у лабораторных животных (крысы) при интраназальной инсталляции липополисахарида в течение 21 дня в следующих дозировках: 1,10 или 100 мкг/кг/мл.

- установление схожего прогрессирующего снижения обмена дофамина у крыс при формировании паркинсонического синдрома различной этиологии (токсической – введение ротенона и воспалительной – введение липополисахарида), что отражает универсальность реализации воздействия неблагоприятных внешних факторов.

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии  
Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

УДОСТОВЕРЕНИЕ  
Специальный  
кадровой политики и правового обеспечения  
отдела кадрового обеспечения  
дополнительного образования

С.В. Воронюк

15.11.2024

