

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук профессора Скрипченко Натальи Викторовны на диссертацию Гавриченко Артура Владимировича «Физиологическая роль неквантового ацетилхолина в механизмах, препятствующих прогрессированию хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.5 – физиология человека и животных и 3.1.24 – неврология

### **Актуальность темы выполненной работы**

Актуальность темы диссертационного исследования обусловлена возрастанием частоты аутоиммунных воспалительных заболеваний периферической нервной системы, ростом инвалидизации, а также нередкими летальными исходами в связи с поздней диагностикой. Хронические воспалительные демиелинизирующие полиневропатии (ХВДП) являются одной из самых тяжелых аутоиммунных заболеваний нервной системы ввиду полиорганнысти поражения, связанного с вовлечением в патологический процесс всего периферического нервно-мышечного аппарата: альфа-мотонейрон, нерв, нервно-мышечный синапс, мышечное волокно. Поскольку иннервация скелетной мышцы необходима для осуществления ее функции, то разрушение нервно-мышечного синапса приводит к падению мембранныго потенциала мышечного волокна, ионному дисбалансу и атрофии мышцы. Однако эти механизмы до конца не изучены, хотя важное значение отводится дисфункции ацетилхолина как в квантовой, так и, возможно, в «неквантовой» форме. В этой связи приоритетным является выбранное автором направление исследования по оценке роли «неквантового» ацетилхолина в механизмах, препятствующих развитию миопатического процесса на модели мышечного компонента ХВДП *in vitro*.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций**

Достоверность проведенных исследований подтверждается достаточным количеством обследованных пациентов, выбранными современными клиническими и лабораторными методиками, корректностью использования методов статистической обработки материала. Организация дизайна исследования, который включает клиническое, иммунологическое, биохимическое, нейрофизиологическое и экспериментальное исследование, является логичной и обоснованной.

В исследование было включено 32 пациента (мужчин 20, женщин 12), средний возраст которых составил 54 года, с длительностью заболевания в среднем 3,4 года. Проводился мониторинг неврологического статуса, тяжесть состояния оценивали по Шкале невропатических нарушений (Neuropathy Impairment Scale, NIS) (Dyck P.J. et. al.,

1997). Всем пациентам проводилось комплексное электронейромиографическое и лабораторное обследование, включающее исследование в плазме крови уровня антител к никотиновым холинорецепторам. Пациенты, которым в ходе клинико-инструментального и лабораторного обследования был подтвержден диагноз ХВДП (диагноз достоверный по критериям EFNS/PNS от 2010 года) были включены в экспериментальное исследование. Контрольную группу составляли 30 здоровых добровольцев.

Проведена детальная статистическая обработка полученных данных с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни и Хи-квадрата Пирсона, оценкой диагностической способности количественных показателей методом построения ROC-кривых, построением модели прогноза природы мышечной гипотонии посредством дискриминантного анализа. Благодаря тщательно проанализированному фактическому материалу, суждения и предложения, представленные автором в порядке обобщения полученных результатов, логично вытекают из сути работы, достаточно обоснованы и имеют практическое значение.

#### **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций**

Определены антитела к никотиновым холинорецепторам в плазме крови пациентов с установленным диагнозом хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия. В ходе проведенного исследования разработана методика органотипического культивирования ткани скелетной мышцы и модель хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии *in vitro*. Выявлено, что мышечная ткань страдает не только вследствие денервационного процесса из-за повреждения периферического нерва, но и сама мышца повреждается вследствие непосредственного аутоиммунного воздействия на постсинаптическую мембрану нервно-мышечного синапса. На модели хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии *in vitro* доказаны миотоксические свойства плазмы крови пациентов с ХВДП. Определены дозозависимые эффекты ацетилхолина и ouabaina в экспериментальной модели ХВДП *in vitro*. Получены экспериментальные доказательства, свидетельствующие о наличии у ацетилхолина, в концентрации, сопоставимой с неквантовым выбросом, трофотропных свойств. Полученные результаты расширяют имеющиеся представления о физиологических свойствах неквантового ацетилхолина и его роли в регуляции функциональной активности нервно-мышечного соединения. Установлено, что эти свойства реализуются через прямую модуляцию сигнальной функции Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы, которая выполняет роль модулированного рецептора.

Представлено научное обоснование перспективных направлений фармакологического воздействия на мышечную ткань у больных с ХВДП, которые

направлены на уменьшение выраженности миопатического синдрома и частоты инвалидизирующих последствий, с чем связано социальное значение данного исследования.

### **Значение результатов исследования для науки и практики**

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что на основании уточнения патогенетических механизмов ХВДП, установлению молекулярных механизмов патологического воздействия на мышечное волокно, разработан новый терапевтический подход, направленный на стимуляцию трофической функции мышечной ткани, в основе, которого лежит воздействие на мышечное волокно, посредством активации сигнальной функции  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы неквантовым ацетилхолином. Это позволяет расширить терапевтические возможности лечения данного заболевания и сократить сроки реабилитации больных.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую клиническую работу ФБГУЗ ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова и ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Внедрение этих результатов в практику позволяет существенно улучшить терапию ХВДП, тем самым является основанием для своевременной оптимизации тактики ведения, что способствует улучшению исходов.

Полученные данные могут быть использованы в лечебных учреждениях для повышения качества оказания медицинской помощи, а также в образовательной деятельности в медицинских ВУЗах и профильных кафедрах на факультете повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей неврологов и физиологов.

### **Обоснованность и достоверность основных положений и выводов**

Основные положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Выводы (всего 5) обоснованы и логически вытекают из материалов диссертации. После выводов представлены практические рекомендации, использование которых позволяет усовершенствовать терапию ХВДП.

Объем проведенных исследований достаточен для решения поставленных задач, а методы исследования адекватны. Следует отметить, что статистическая обработка материала исследования с применением различных параметрических и непараметрических методов делает убедительным полученные результаты и обосновывает достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

### **Общая оценка структуры и содержания диссертации**

Работа изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 181 источников, в том числе 46 отечественных и 135 зарубежных. В тексте диссертационного исследования содержится 10 таблицы и 17 рисунка.

Представленные автором результаты исследования полностью сформулированы в выводах и практических рекомендациях, отражающих цель, задачи исследования и обоснованность положений, выносимых на защиту.

Автореферат написан логично, доступно, отражает все основные результаты исследований.

Основные положения диссертации докладывались на более чем 5-и международных, Российских и региональных конференциях. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ.

При рецензировании работы были выявлены несущественные замечания, которые автором устраниены.

В ходе анализа диссертации возникли вопросы:

1. С учетом полученных автором результатов можно полагать, что ХВДП это системный патологический процесс нервно-мышечных структур, обусловленный холинергической дисрегуляцией. В этой связи, чем можно объяснить, что частота атрофических изменений у пациентов, включенных в исследование, существенно различалась в проксимальных и дистальных отделах верхних и нижних конечностей?
2. Каковы принципы ранней диагностики миопатического синдрома при ХВДП?

### **Заключение**

Диссертационная работа Гавриченко Артура Владимировича «Физиологическая роль неквантового ацетилхолина в механизмах, препятствующих прогрессированию хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии», выполненная под научным руководством доктора биологических наук доцента Е.В. Лопатиной и доктора медицинских наук доцента М.Г. Соколовой является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической задачи совершенствования диагностики и терапии ХВДП, что имеет важное социальное значение. Диссертационная работа по актуальности, методическому уровню, достоверности представленных материалов, их научной новизне и практической значимости полностью соответствует современным требованиям п.9 «Положения о

порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальностям 1.5.5 – физиология человека и животных и 3.1.24 – неврология

Официальный оппонент заместитель директора по научной работе  
ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных  
болезней ФМБА России», заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук профессор

Наталья Викторовна Скрипченко

197022 Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д.9

Эл. адрес: [snv@niidi.ru](mailto:snv@niidi.ru)

Сайт учреждения: [www.niidi.ru](http://www.niidi.ru)

Раб. тел. 8(812)234-10-38

Даю согласие на сбор, обработку  
и хранение персональных данных

Наталья Викторовна Скрипченко

07.11.2022 г.

