



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО АГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)
пр. Ленина, 40, г. Барнаул, 656038
Тел.(3852)566822, факс (3852) 566801,
E-mail: rector@asmu.ru; <http://www.asmu.ru>
ОКПО 01962853, ОГРН 1022201762164;
ИНН 2225003156, КПП 222501001

26 12 20 23 г. № 11-18/2023
на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Алтайский
государственный медицинский
университет»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
д.м.н., профессор



И.И. Шереметьева

ОТЗЫВ

ведущей организации - Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – о научно-практической значимости диссертации Ступина Юрия Викторовича «Роль полиморфизма некоторых генов свертывающей системы крови и иммунорегуляторных молекул в патогенезе ушиба головного мозга», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы. Данная тема в современном мире является, безусловно, актуальной в связи с высокой частотой черепно-мозговой травмы, ежегодным ростом ее тяжелых форм, высокой смертностью и инвалидизацией лиц трудоспособного возраста. Показано, что в развитии неблагоприятного течения ушибов головного мозга немаловажную роль играет генетическая предрасположенность, однако изучение механизмов влияния генетических факторов недостаточно отобразено в отечественной и зарубежной литературе. Углубление знаний о клеточных и молекулярных

механизмах развития и прогрессирования данного патологического процесса может, в конечном счете, привести к появлению новых персонифицированных диагностических критериев. Выявление иммуногенетических предикторов поможет создать базу данных (генетический паспорт), которая позволит сделать персонализированный прогноз и провести соответствующую терапию для снижения тяжести течения травматической болезни головного мозга.

Диссертация Ю.В. Ступина посвящена выявлению патогенетической и прогностической роли полиморфизма некоторых генов свертывающей системы крови (*F2-20210(G>A)*, *F5-1691(G>A)*, *F7-10976(G>A)*, *FGB-455(G>A)*, *MTHFR-677(C>T)*, *MTRR-66(A>G)*, *PAI-1-675(5G>4G)*) и иммунорегуляторных молекул (*TLR2-753(Arg>Gln)*, *TLR4-299(Asp>Gly)*) в неблагоприятном течении ушиба головного мозга, что, в конечном итоге, может позволить установить персонализированную прогностическую роль изучаемых показателей в развитии неблагоприятного течения ушиба головного мозга.

В связи с этим диссертационная работа Ю.В. Ступина является современной в теоретическом и практическом отношениях.

Научная новизна исследования. Показано, что неблагоприятное течение ушиба головного мозга сопровождается значительным повышением в сыворотке крови на третьи сутки после травмы уровней про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10), фибриногена, тканевого фактора, D-димера и снижением показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, МНО, АЧТВ по сравнению с пациентами при благоприятном исходе ЧМТ.

Впервые установлено, что при неблагоприятном течении травматической болезни головного мозга выявлена более высокая частота носительства генотипа -20210A/A гена *F2-20210(G>A)*, генотипа -10976A/A гена *F7-10976(G>A)*, генотипа -455A/A гена *FGB-455(G>A)*, генотипа -66G/G гена *MTRR-66(A/G)*, генотипа -675 4G/4G гена *PAI-1-675(5G>4G)*, генотипа -

753Gln/Gln гена *TLR2-753(Arg>Gln)*, и генотипа -299AspAsp гена *TLR4-299(Asp>Gly)*. Показано, что распределение частот аллелей и генотипов гена *F5-1691(G>A)* и гена *MTHFR-677(C>T)* у пациентов при ушибе головного мозга не отличается от практически здоровых резидентов.

Доказано, что увеличение содержания фибриногена, тканевого фактора и D-димера в сыворотке крови зависит от генотипа *MTRR66G/G* и *PAI-1675-4G/4G*; увеличение уровня тканевого фактора – от генотипа *FGB455A/A*, а повышение концентрации цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-10) и снижение показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии – от носительства генотипа *TLR2753Gln/Gln* и *TLR4299Asp/Asp*.

Впервые выявлена высокая сила взаимосвязей между полиморфизмами генов (*F7(G10976A)*, *FGB(G455A)*, *MTRR(A66G)*, *PAI-1(5G6754G)*, *TLR2(Arg753Gln)*, *TLR4(Asp299Gly)*), прогрессированием общего объема очага ушиба, объема его жидкой части и неблагоприятным течением ушиба головного мозга.

Впервые отмечено, что комбинация полиморфизма генов - *F7-10976(G>A)* x *FGB-455(G>A)* x *TLR2-753(Arg>Gln)*, *PAI-1-675(5G>4G)* x *MTRR-66(A>G)* x *FGB-455G>A* и *FII-20210(G>A)* x *MTRR-66(A>G)* x *PAI-1(5G>4G)* x *TLR4-299(Asp>Gly)* позволяет предвидеть неблагоприятное течение ушиба головного мозга.

Теоретическая и практическая значимость работы. Ценность работы заключается в расширении знаний о генетических факторах патогенеза ушиба головного мозга. Носительство генотипа -10976A/A гена *F7-10976(G>A)*, генотипа -455A/A гена *FGB-455(G>A)*, генотипа -66G/G гена *MTRR-66(A/G)*, генотипа -675 4G/4G гена *PAI-1-675(5G>4G)*, генотипа -753Gln/Gln гена *TLR2-753(Arg>Gln)*, генотипа -299AspAsp гена *TLR4-299(Asp>Gly)* и генотипа -20210A/A гена *F2-20210(G>A)* у резидентов является фактором риска неблагоприятного течения ушиба головного мозга.

Выявление генетических маркеров ушиба головного мозга позволит проводить профилактические и лечебные мероприятия, направленные на

предупреждение развития осложнений, и будет способствовать благоприятному течению травматической болезни головного мозга.

Общая характеристика работы. Работа Ю.В. Ступина построена по классической схеме, характерной для работ медицинского профиля. Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений и списка литературы. Работа содержит 6 рисунков и 44 таблицы.

В целом исследование построено методологически правильно. Актуальность, цель и задачи исследования четко сформулированы во введении диссертации.

Первая глава – обзор литературы соответствует исследуемой проблеме и достаточно подробно характеризует современные представления о патогенезе черепно-мозговой травмы. В частности, акцентируется внимание автора на роль иммунной системы и молекулярно-генетические механизмы в течении и исходе черепно-мозговой травмы. Автор демонстрирует достаточное знание отечественной и зарубежной литературы, умение систематизировать и анализировать материал.

Вторая глава традиционно посвящена клинической характеристике пациентов и методов исследования, применяемых в данной диссертационной работе. Используемые в работе материал и методы полностью соответствуют поставленным цели и задачам, современны и информативны.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований. Первоначально установлено содержание показателей системы иммунитета, гемостаза и инструментальных параметров у пациентов с неблагоприятным и благоприятным течением ушиба головного мозга и выполнено определение частоты встречаемости аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов генов. Следующим этапом изучено влияние полиморфизма изучаемых генов

и их комбинаций на содержание в сыворотке крови изучаемых показателей у пациентов с ушибом головного мозга, практически здоровых лиц и установлены корреляционные взаимосвязи. В дальнейшем, на основании полученных результатов, выявлена персонализированная прогностическая роль изучаемых показателей в развитии неблагоприятного течения черепно-мозговой травмы.

В четвертой главе и заключении автором представлен подробный систематизированный анализ полученных результатов собственного исследования и сопоставление их с результатами данных, опубликованных по изучаемой теме. Структура диссертации логична, значимость каждого раздела не вызывает сомнения. Диссертация содержит 6 выводов, каждый из которых является обоснованным и логично вытекает из описанных результатов исследования.

Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертации.

Все это в конечном итоге свидетельствует о разносторонности и трудоемкости выполненной работы.

Степень обоснованности научных положений и выводов. Научные положения и выводы диссертации являются обоснованными, поскольку базируются на достаточном объеме клинических исследований с использованием комплекса современных унифицированных методов. Статистический анализ проведен с использованием современного программного обеспечения, все положения убедительно документированы таблицами и рисунками.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Разработка патогенетически обоснованного способа прогнозирования неблагоприятного течения ушиба головного мозга, может иметь важный практический результат, так как его применение возможно будет способствовать осуществлению превентивных профилактических

мероприятий, направленных на снижение тяжести протекания травматической болезни головного мозга.

По материалам диссертационной работы автором сделан ряд внедрений, в основном, на региональном уровне. Так, результаты исследований внедрены в учебный процесс кафедры патологической физиологии, травматологии и ортопедии, неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Результаты работы могут быть широко использованы не только при преподавании в ВУЗах с целью расширения кругозора специалистов различных областей медицины, как в изучении патогенеза ушиба головного мозга, так и в современных аспектах диагностики его течения, но и в клинической практике при оказании помощи пациентам с черепно-мозговой травмой.

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию работы. По результатам исследования опубликовано 10 печатных работ, из них 3 статьи в ведущих рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки России, 2 свидетельства регистрации программ для ЭВМ.

Принципиальных замечаний к представленной работе нет.

Заключение. Диссертация Ступина Юрия Викторовича «Роль полиморфизма некоторых генов свертывающей системы крови и иммунорегуляторных молекул в патогенезе ушиба головного мозга», является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой впервые установлена важная патогенетическая роль рассматриваемых полиморфизмов генов в неблагоприятном течении ушиба головного мозга. Полученные данные имеют существенное значение для патологической физиологии в частности и медицинской науки в целом.

По актуальности, степени обоснованности, научно-практической значимости и научных положений, выводов и рекомендаций, научной новизне и достоверности полученных результатов диссертация соответствует

требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ № 1786 от 26.10.2023), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России) (протокол № 7 от «21» декабря 2023 года).

В соответствии с требованиями Федерального закона РФ 152-ФЗ «О персональных данных» настоящим даю добровольное согласие на обработку и передачу моих персональных данных, представляемых в Министерство образования и науки Российской Федерации в целях мониторинга сети диссертационных советов Высшей аттестационной комиссией и иных необходимых целях.

Заведующий кафедрой
патологической физиологии
ФГБОУ ВО АГМУ
Минздрава России,
к.м.н., доцент

Вячеслав Михайлович Вдовин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40; e-mail: rector@asmu.ru; тел.: +7 (3852) 566-822

Подпись В.М. Вдовина удостоверяю
Начальник управления кадров Е.А. Мякушев
«26» декабря 2023 г.

Подпись заверяю
Начальник управления кадров
Е.А. Мякушев

