

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Страмбовской Натальи Николаевны на диссертационное исследование Ступина Юрия Викторовича «Роль полиморфизма некоторых генов свертывающей системы крови и иммунорегуляторных молекул в патогенезе ушиба головного мозга», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность избранной темы

Вопросами патогенеза, клинического течения, диагностики и лечения ушиба головного мозга (УГМ) занимались и продолжают заниматься многие отечественные и зарубежные авторы. В ходе изучения исследований, представленные научные труды не раскрывают генетических аспектов иммунитета и гемостаза в патогенезе течения и исходов УГМ. Прединдикторы исходов черепно-мозговой травмы (ЧМТ) к настоящему моменту до конца не выяснены, и все больше исследователей осуществляют поиски механизмов прогрессирования очагов контузии и их влияния на исход. Прогнозирование летального и функционального исходов имеет важное значение для определения стратегии лечения и распределения ресурсов для пациентов при тяжелой ЧМТ. Поиск новых генетических и иммунологических механизмов, влияющих на течение и исход УГМ, позволит стратифицировать группы риска и своевременно проводить персонализированные профилактические и лечебные мероприятия, направленные на предотвращение развития грозных осложнений и/или способствующие благоприятному течению травматической болезни головного мозга, что полностью соответствует приоритетному направлению стратегии развития науки и здравоохранения России, вследствие чего, представленная работа, безусловно, является актуальной.

Диссертационная работа выполнена по плану НИР ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (номер государственной регистрации РК 025(11) № 01201251787) и соответствует научной направленности организации.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Содержание диссертации соответствует цели и задачам исследования. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью обоснованы применением комплекса современных

методов исследования, а также адекватной статистической обработкой полученных результатов.

Представленная работа выполнена на достаточном фактическом материале (96 пациентов с ушибом головного мозга и 100 – практически здоровых лиц), что позволило решить поставленные задачи. В диссертации использован адекватный набор современных методов исследований: иммунологических, генетических, гемостазиологических и инструментальных. Обработка полученных результатов проведена на должном уровне с использованием пакета современных статистических программ, что обусловило обоснованность сформулированных положений и выводов диссертации.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, 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 у исследуемых выявлена более высокая частота носительства генотипа -20210A/A полиморфизма *F2-20210(G>A)*, генотипа -10976A/A полиморфизма *F7-10976(G>A)*, генотипа -455A/A полиморфизма *FGB-455(G>A)*, генотипа -66G/G полиморфизма *MTRR-66(A/G)*, генотипа -675 4G/4G полиморфизма *PAI-1-675(5G>4G)*, генотипа -753Gln/Gln полиморфизма *TLR2-753(Arg>Gln)*, и генотипа -299AspAsp полиморфизма *TLR4-299(Asp>Gly)*. Показано, что распределение аллелей и генотипов полиморфизма *F5-1691(G>A)* и полиморфизма *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 ассоциировано с носительством генотипа *MTRR66G/G* и *PAI-1675-4G/4G*; увеличение уровня тканевого фактора – с генотипом *FGB455A/A*, а повышение концентрации цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-10) и снижение показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии –носительством генотипа *TLR2753Gln/Gln* и *TLR4299Asp/Asp*.

Впервые выявлена высокая сила взаимосвязи между носительством полиморфизма генов (*F7(G10976A)*, *FGB(G455A)*, *MTRR(A66G)*, *PAI-1(5G6754G)*,

TLR2(Arg753Gln), *TLR4(Asp299Gly)*), прогрессирующим общим объемом очага ушиба, объема его жидкой части и неблагоприятным течением ушиба головного мозга.

Впервые отмечено, что носительство различных минорных комбинаций 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.

Таким образом, анализ диссертационной работы свидетельствует, что полученные результаты и сделанные автором выводы являются достоверными и обоснованными, а также обладают несомненной научной новизной.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Ценность работы заключается в расширении знаний о генетических факторах как предикторах неблагоприятных патофизиологических реакций при ушибе головного мозга. Носительство генотипа -10976A/A полиморфизма *F7-10976(G>A)*, генотипа -455A/A полиморфизма *FGB-455(G>A)*, генотипа -66G/G полиморфизма *MTRR-66(A/G)*, генотипа -675 4G/4G полиморфизма *PAI-1-675(5G>4G)*, генотипа -753Gln/Gln полиморфизма *TLR2-753(Arg>Gln)*, генотипа -299AspAsp полиморфизма *TLR4-299(Asp>Gly)* и генотипа -20210A/A полиморфизма *F2-20210(G>A)* у пациентов с острой черепно-мозговой травмой является фактором риска неблагоприятного течения ушиба головного мозга. Выявление генетических маркеров неблагоприятного течения патофизиологических механизмов ушиба головного мозга позволит проводить превентивные лечебные мероприятия, направленные на предупреждение развития осложнений, и будет способствовать управляемому течению травматической болезни головного мозга.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования Ю.В. Ступина могут найти применение не только при преподавании в ВУЗах с целью расширения кругозора специалистов разных областей медицины, как в современных аспектах диагностики, так и в изучении патогенеза УГМ, но и в клинической практике при оказании помощи пациентам с ЧМТ.

Результаты исследования уже используются в учебном процессе кафедры патологической физиологии, травматологии и ортопедии, неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Читинская государственная

медицинская академия» Минздрава России.

Содержание диссертации, ее завершенность

Представленная автором работа написана хорошим языком и построена по классической схеме предоставления научной информации, характерной для работ медицинского профиля.

Диссертация изложена на 147 страницах, достаточно иллюстрирована и состоит из 4 глав.

Во введении автор убедительно обосновывает необходимость и важность предпринятого исследования. Четко сформулирована цель работы и конкретные задачи, необходимые для ее решения.

Литературный обзор выполнен автором с использованием достаточного количества современных отечественных и зарубежных источников с достаточным количеством материалов за последние 5 лет. Соискатель глубоко и всесторонне проанализировал существующие патогенетические механизмы развития ЧМТ, представляя пробелы в имеющихся исследованиях.

В главе «Материалы и методы исследования» обстоятельно описаны изучаемые группы и используемые клинические, лабораторные и инструментальные методы. Изыскания проведены в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием в качестве субъектов людей.

Глава «Собственные исследования» состоит из 6 частей. Результаты изложены автором последовательно, логично, материал представлен не только в таблицах, но и в рисунках.

В 4 главе диссертант подробным образом обсуждает собственные результаты, сопоставляя их с работами других авторов. Суждения соискателя последовательны, аргументированы.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 статьи в ведущих рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки России и 2 свидетельства регистрации программ для ЭВМ РФ.

Данное диссертационное исследование соответствует шифру специальности 3.3.3. Патологическая физиология, а именно п. 2, п. 5, п. 6, п. 7 и п. 10 паспорта специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Все это в конечном итоге свидетельствует о разносторонности, выполненной работы, ее завершенности и высокой значимости для науки и медицинской практики.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация написана грамотно, хорошо иллюстрирована, логично скомпонована и легко читается.

В работе встречаются единичные грамматические и орфографические ошибки, которые принципиального характера не имели и не влияли на значимость работы.

В тексте работы автором избыточно использованы обороты «концентрация .. зависит от генотипа...» или «носительство генотипа... сопровождается высоким содержанием...», что можно расценивать как «концентрация ... ассоциирована с носительством генотипа...», а при указании комбинаций полиморфизма генов, ассоциированных с клинически неблагоприятным течением травматической болезни головного мозга, вероятно, необходимо было указать конкретные комбинации гомо- и гетерозиготных вариантов исследуемых полиморфизмов генов, доказавших свою предиктивность.

Также не совсем верно автором понимание такой характеристики, как «дикий» аллель, расцененный как рискованный, на самом же деле это аллель который кодирует фенотипическую характеристику, наиболее широко представленную в популяции, и конечно не корректно писать «содержание некоторых показателей иммунной системы...».

Несколько вопросов возникло к дизайну исследования с недопустимым для научного труда, на мой взгляд, использованием терминологии «русской национальности», без указания критериев определения этой характеристики, тем более что данный фактор никаким образом не играл роли в настоящем исследовании. С высокой долей вероятности можно допустить и хочется в это верить, что автором учитывались принципиально значимые для клинического течения травматической болезни головного мозга критерии ЧМТ, указанные в актуальных клинических рекомендациях «Очаговая травма головного мозга» ID732, 2022 г.: биомеханика травмы, ее характер (закрытая/открытая, проникающая/непроникающая, изолированная/сочетанная/комбинированная) и осложнения (вторичная ишемия, менингит, тромбозы синусов/вен, эпилепсия и т.д.), так как это важные составляющие не только течения, но и исхода повреждения.

В обзоре литературы «не хватило» данных, характеризующих участие TLR, гемостазиологических маркеров и изучаемых генетических полиморфизмов в патогенезе УГМ, а также неблагоприятного течения ЧМТ.

В «материалах и методах» хотелось бы более подробного описания критериев «чистоты» групп с выделением условного принципиального отличительного признака – объема морфологического субстрата УГМ.

В разделе «лабораторные исследования» необходимо указание на методики определения параметров коагуляционного гемостаза, реагенты, в том числе производитель и референсные значения (для понимания отклонения от нормы).

В «результатах ...» описание распределения частоты аллелей и генотипов полиморфизма гена протромбина и проакцелерина в связи с низкой частотой минорной аллели и небольшой численностью исследуемых связывать с клиническими событиями нужно в предположительном ключе, требующем дополнительного изучения, также как и влияние этого носительства на иные лабораторные показатели необходимо без утверждения о «значимом влиянии носительства... на высокое содержание в кровотоке...». Кроме этого, научно-исследовательская работа, на мой взгляд, была бы более полной, при изучении лабораторных параметров в нескольких временных интервалах, а не только однократно на 3 сутки от момента получения травмы.

В процессе рецензирования диссертационной работы Ю.В. Ступина принципиальных замечаний не отмечено, однако возникли следующие вопросы:

1. Почему из исследования исключили женский пол и резидентов других национальностей?
2. Учитывали ли влияние лекарственной терапии на патофизиологические реакции и насколько терапия в группах была сопоставима (группы ЛС, оперативное вмешательство и т.д.)
3. Проводились ли реабилитационные мероприятия (РЕАБИТ), влияющие на нейропластичность и улучшающие восстановление и прогноз травмы?
4. Предположим влияние носительства предикторных аллелей полиморфизма генов гемостаза на концентрацию иммунорегуляторных молекул, возможно ли это? Если да, то через какие патофизиологические реакции?
5. Возможны ли линейные связи изменений концентрации изучаемых вами маркеров системы гемостаза и иммунитета у больных УГМ?

Данные вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют всех достоинств работы, о которых было сказано выше.

Заключение

Диссертационное исследование Ступина Юрия Викторовича «Роль полиморфизма некоторых генов свертывающей системы крови и иммунорегуляторных молекул в патогенезе ушиба головного мозга», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в

которой содержится решение актуальных научных задач, имеющих важное значение для патологической физиологии и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (редакция от 26.10.2023 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

«29» сентября 2024 г.

Официальный оппонент,
Доктор медицинских наук (14.01.11 – нервные болезни,
14.03.03 – патологическая физиология), доцент,
Руководитель Регионального сосудистого центра
для лечения больных с ОНМК
ГАУЗ «Республиканская клиническая больница
им. Н.А. Семашко» Минздрава Республики Бурятия



Н.Н. Страмбовская

ул. Павлова, д. 12, г. Улан-Удэ, Республика Бурятия, 670047, тел. +79240113325,
e-mail: strambovskaya@yandex.ru

Подпись Н.Н. Страмбовской заверяю
Начальник отдела кадров ГАУЗ «РКБ
им. Н.А. Семашко» Минздрава РБ



Л.В. Ангапова

