

ОТЗЫВ

официального оппонента 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).

1. Актуальность темы исследования

Актуальность представленной темы обусловлена не только высокой частотой регистрации черепно-мозговой травмы в современном мире, но и большим процентом летальности и стойкой утраты трудоспособности среди тяжелых форм. Данный факт закономерно повышает теоретический и практический интерес к дальнейшему изучению и уточнению механизмов развития и течения травматической болезни головного мозга. Лечение ушибов головного мозга требует больших экономических затрат, вследствие чего разработка патогенетически-обоснованных методов прогноза неблагоприятного течения, приобретает всё большую актуальность и является одним из приоритетных направлений развития современной медицины, что, несомненно, подтверждает актуальность и современность исследования Ступина Ю.В.

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

Содержание диссертации соответствует цели и задачам исследования. Положения, выносимые на защиту и выводы, 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 и 100 практически здоровых лиц. В диссертации

использован необходимый спектр современных методов исследований, позволивший решить поставленные задачи. Обработка полученных результатов проведена с использованием адекватных статистических программ, что обусловило обоснованность сформулированных положений и выводов диссертации.

3. Вывод о полноте публикации основных положений и результатов диссертационного исследования в научных изданиях

Материалы диссертации опубликованы в 10 печатных работах, из них 3 статьи в ведущих рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки России, 2 свидетельства регистрации программ для ЭВМ РФ.

4. Научная и практическая значимость полученных результатов исследования и рекомендации по дальнейшему их использованию

Научная новизна диссертационного исследования неоспорима и 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 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)*), прогрессирующим общим объемом очага ушиба, объемом 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 прогнозировать неблагоприятное течение ушиба головного мозга.

Практическая значимость представленной диссертации не вызывает сомнений и заключается в том, что автором расширены знания 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 данных генетических предикторов может позволить проводить ряд профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития неблагоприятного течения травматической болезни головного мозга.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации:

Полученные данные могут найти широкое 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 неблагоприятного течения ушиба головного мозга, но и в клинической практике при оказании помощи пациентам с черепно-мозговой травмой.

5. Личное участие автора в получении новых научных результатов

Все этапы научного исследования выполнены при непосредственном участии соискателя. Автором поставлены цели и задачи исследования, произведена выборка больных, собраны и проанализированы клинические, лабораторные и инструментальные данные. На основании полученных результатов разработаны персонализированные патогенетические механизмы прогрессирования ушиба головного мозга и сформированы подходы к его прогнозированию.

6. Оценка структуры диссертации, языка и стиля изложения научного материала

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

Диссертация изложена на 147 страницах, хорошо иллюстрирована и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений и списка использованной литературы.

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 (51) и зарубежных (173) источников. Соискатель глубоко и всесторонне проанализировал существующие механизмы развития и течения черепно-мозговой травмы, представляя пробелы в имеющихся исследованиях.

В главе «Материалы и методы исследования» основательно очерчены изучаемые группы и применяемые методы (клинические, лабораторные, инструментальные). При использовании различных методов исследований соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 - поправки) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Глава «Собственные исследования» состоит из 4 частей. Результаты изложены автором последовательно, логично. Кроме того, для улучшения восприятия материал диссертации представлен 44 таблицами и 6 рисунками.

В 4 главе диссертант подробным образом обсуждает собственные результаты, сопоставляя их с работами других авторов. В конце главы представлена модифицированная схема некоторых патогенетических механизмов неблагоприятного течения ушиба головного мозга с учетом результатов собственных исследований. Суждения соискателя последовательны, обоснованы.

Представленная работа 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 и ее высокой значимости как для науки, так и медицинской практики.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Данная работа написана грамотно, лаконично, однако в работе встречаются единичные грамматические и орфографические ошибки, которые принципиального характера не имеют и не влияют на восприятие и значимость диссертационного исследования.

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

1. Была ли в работе выявлена взаимосвязь локализации патологического очага с течением и исходом ушиба головного мозга?
2. Наличие каких заболеваний допускалось у практически здоровых пациентов контрольной группы?
3. Через какие механизмы изученные полиморфизмы генов TLR2 и TLR4 оказывают влияние на содержание в сыворотке крови цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-10 и показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии? Как можно объяснить влияние гена метионин-синтазы-редуктазы на изученные показатели гемостаза при ушибе головного мозга?
4. Какие возможны профилактические мероприятия, влияющие на воспаление и систему гемостаза и направленные на предупреждение развития неблагоприятного течения травматической болезни головного мозга, опираясь на полученные в работе результаты?

Представленные вопросы носят дискуссионный характер и не преуменьшают всех плюсов работы, о которых было отмечено выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация 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 научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для современной патологической физиологии, а именно - для понимания молекулярно-генетических механизмов неблагоприятного течения ушиба головного мозга. Работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением

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 медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), а ее автор заслуживает присвоения искомой степени.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук (14.03.03 – патологическая физиология, 14.01.05 – кардиология), доцент,
профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Синя

Шилов Сергей
Николаевич

630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, тел. +79139866982;
e-mail: newsib54@gmail.com

«22» января 2024 г.

