



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4 тел.(861)268-36-84 факс (861)268-32-84 e-mail: corpus@ksma.ru

ИНН 2309023448

КПП 230901001

БИК ТОФК 010349101

№ _____ от " _____ " _____ 2023г.

на № _____ от " _____ " _____ 2023г.

"УТВЕРЖДАЮ"

Проректор по научно-исследовательской
работе Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Кубанский государственный
Медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Андрей Николаевич Редько

_____ 2023 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Норка Анны Олеговны «Клинико-иммунологический прогноз развития осложнений и исходов черепно-мозговой травмы различной степени тяжести», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология, согласно приказу Минобрнауки России о внесении изменений в Номенклатуру научных специальностей № 1278 от 20.12.2022) и 3.1.24. Неврология.

Актуальность темы диссертации

Диссертационное исследование Норка Анны Олеговны посвящено решению одной из актуальнейших проблем: разработке ранней дифференциальной клинико-иммунологической диагностики черепно-мозговой

травмы (ЧМТ) различной степени тяжести, а также поиску иммунных прогностических маркеров, свидетельствующих о развитии возможных осложнений и о вероятности различных исходов ЧМТ у пациентов. Вопросы исследования механизмов иммунного воспаления, возникающего на фоне перенесенной ЧМТ, являются крайне актуальными, поскольку направлены не только на уточнение иммунопатогенеза нейроиммуновоспаления, но и позволят в дальнейшем определить цели для разработки таргетных иммунотерапевтических воздействий. Многочисленные научные исследования последних десятилетий свидетельствуют о возникновении дисрегуляторных процессов в иммунной системе пациентов с ЧМТ. При этом существующее многообразие научных теорий, объясняющих механизмы патогенеза ЧМТ, подтверждают ее безусловную мультифакториальность. Продемонстрированы разнонаправленные нарушения функционирования врожденного и адаптивного иммунитета, основывающиеся на изучении клеток иммунной системы, циркулирующих в периферической крови, с оценкой уровней цитокинов и хемокинов. Кроме того, имеются определенные данные об измененных уровнях цитокинов и хемокинов, а также клеток как врожденной, так и адаптивной иммунной системы в спинномозговой жидкости у лиц с ЧМТ. Современный взгляд на адекватную раннюю диагностику, а, следовательно, и своевременное лечение ЧМТ, направленное не только на нормализацию неврологического, но и иммунного статуса, заключается в необходимости применения междисциплинарного подхода, поскольку отсутствуют варианты лечения ранней невропатологии, а также хронических невропатологических и поведенческих нарушений, ассоциированных с определенной иммунопатологией. Применение методов нейровизуализации часто не позволяет своевременно оценить тяжесть и, особенно, прогноз травмы головного мозга.

Таким образом, диссертационная работа Норка А.О. направлена на решение актуальных проблем диагностики и лечения ЧМТ, поскольку автором разработаны алгоритмы дифференциальной нейроиммунодиагностики ЧМТ, а также созданы методы иммунологического прогноза исходов заболевания, при этом фундаментальный характер исследования позволяет расширить представления об иммунопатогенезе нейроиммуновоспаления при ЧМТ.

Связь с планами соответствующих отраслей наук

Работа выполнялась в рамках бюджетной программы Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» (№ 121021600217-1 от 16.02.2021).

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

Положения и выводы диссертации обоснованы достаточным количеством объектов исследования (110 пациентов с ЧМТ различной степени тяжести). Автором применены современные методы исследования, адекватные поставленной цели и решаемым задачам, позволяющие выявить механизмы иммунопатогенеза травмы головного мозга с последующим созданием моделей прогнозирования течения заболевания.

При реализации плана исследования получены новые данные о значимых нейропсихологических и иммунологических особенностях у пациентов, получивших ЧМТ, в остром периоде заболевания. Проанализированы выявленные нейропсихологические и иммунологические особенности между группами с сотрясением головного мозга, ушибом лёгкой, средней и тяжелой степени тяжести.

Впервые выявлены особенности изменений в субпопуляциях Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, проведено их сравнение в группах, а также

исследована их взаимосвязь с нарушениями когнитивных функций и исходами заболевания.

Статистический анализ данных выполнен в пакетах программ Statistica 8.0 (StatSoft, США) и GraphPad Prism 5.00 for Mac (GraphPad Prism Software Inc., США). Значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертация изложена на 168 страницах печатного текста, иллюстрирована 39 рисунками и 37 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, пяти глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы, списка условных сокращений. Список литературы включает 175 источников – 49 отечественных и 126 иностранных.

Во введении к работе автор четко обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель исследования и задачи, поставленные для ее реализации, а также положения, выносимые на защиту. В литературном обзоре подробно освещено современное состояние вопроса иммунопатогенеза ЧМТ.

В главе «Материалы и методы» приведён методологический аппарат, использованный для решения поставленных задач. Применение автором современных методов исследования обеспечило надежность полученных результатов. Главы с третьей по седьмую содержат результаты собственных исследований. Третья глава посвящена результатам клинико-неврологического, нейропсихологического и инструментальных методов обследования пациентов с ЧМТ различной степени тяжести, включающее подробное описание в зависимости от степени тяжести. В четвертой главе рассмотрены и проанализированы особенности изменений субпопуляционного состава Т- и В-лимфоцитов в периферической крови при различной степени тяжести травмы головного мозга. Для определения информативности полученных результатов

тяжести был проведен ROC-анализ (операционные характеристики наблюдателя) и построены характеристические ROC-кривые, а также вычислены площадь под характеристической кривой. Пятая глава посвящена изучению содержания цитокинов в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов, получивших ЧМТ. С целью определения информативности найденных изменений был проведен ROC-анализ цитокинов. Шестая глава посвящена результатам дополнительных методов исследования, включающих оценку ЦСЖ на наличие ДНК вирусов простого герпеса 1 и 2 типа (HSV I/II), вируса герпеса 7 типа (HHV 7) и Varicella Zoster вируса (VZV), проведено бактериологическое исследование ЦСЖ для исключения присоединения интракраниальных гнойно-воспалительных осложнений. Кроме того, для оценки степени демиелинизации был проведён анализ уровня основного белка миелина в ЦСЖ у пациентов с ушибом головного мозга лёгкой, средней и тяжёлой степеней тяжести. Седьмая глава посвящена разработке моделей ранней диагностики когнитивных нарушений, риска развития гнойно-воспалительных осложнений и неблагоприятных исходов заболевания.

Работу завершает общее заключение, в котором систематизированы полученные результаты, приведена обобщающая схема и выводы, логично вытекающие из всего содержания диссертации.

Результаты исследований А.О. Норка прошли апробацию на российских и международных научно-практических конференциях и отражены в 21 печатной работе, в том числе 14 – в научных изданиях, рецензируемых ВАК, и входящих в международные базы данных Web of Science и Scopus. Получены 4 приоритетные справки на патенты РФ.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе Норка А.О. приведено подробное описание особенностей изменения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови и цитокинового профиля в ЦСЖ у пациентов с ЧМТ

различной степени тяжести. Выявлены наиболее прогностически значимые субпопуляции лимфоцитов, а также цитокины/хемокины, играющие важную роль в патогенезе травматической болезни головного мозга. Выделены основные иммунологические предикторы развития нарушений когнитивных функций при травме головного мозга в остром периоде заболевания. Впервые разработаны клиничко-иммунологические модели для прогнозирования развития когнитивных нарушений, присоединения гнойно-воспалительных осложнений и риска неблагоприятных исходов заболевания.

Теоретическая и практическая значимость полученных автором результатов

Полученные Норка А.О. результаты носят практический и фундаментальный характер, расширяют взгляды на иммунопатогенез ЧМТ. Автором продемонстрировано, что изменения в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и цитокинов взаимосвязаны со степенью тяжести заболевания, нарушениями когнитивных функций и имеют взаимосвязь с гнойно-воспалительными осложнениями и неблагоприятными исходами.

Разработан алгоритм дифференциальной диагностики, а также модели прогноза заболевания, которые основываются на лабораторных методах исследования.

Соответствие темы и содержания диссертационной работы научным специальностям

По объему и новизне полученных автором данных, разработанных теоретических положений диссертационная работа Норка Анны Олеговны на тему «Клиничко-иммунологический прогноз развития осложнений и исходов черепно-мозговой травмы различной степени тяжести» полностью соответствует паспортам научных специальностей: 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология, согласно приказу Минобрнауки России о внесении изменений в Номенклатуру научных специальностей № 1278 от

20.12.2022), а именно пункту 2 – «Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии», пункту 5 – «Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний», пункту 6 – «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов» и 3.1.24. Неврология, а именно пункту 6 – «Нейротравматология. Разработка классификации, подходов к диагностике, хирургическому и консервативному лечению, методам реабилитации и восстановлению нарушенных функций» и пункту 23 – «Нейрореаниматология. Критические состояния в неврологии, патогенез, клиника, диагностические подходы, тактика ведения пациентов».

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования Норка А.О. могут быть использованы в практике работы врачей аллергологов-иммунологов, неврологов и нейрохирургов, в научно-исследовательских разработках, связанных с изучением травматической болезни головного мозга. Кроме того, полученные в ходе выполнения диссертационной работы Норка А.О. данные рекомендуются для использования в педагогическом процессе по дисциплинам «Неврология», «Иммунология», «Физиология человека и животных».

Личный вклад автора

Постановка научной проблемы и формулировка рабочей гипотезы, разработка дизайна эксперимента, анализ и интерпретация полученных результатов проводились совместно с научными руководителями – д.м.н. С.В. Воробьевым и к.м.н. Р.Н. Кузнецовой. Автором самостоятельно проводились отбор пациентов с ЧМТ для включения в группы исследования, а также мониторинг их состояния, нейропсихологическое обследование больных, биологического материала для исследований (спинномозговая пункция и взятие

крови из периферической вены). Совместно с врачом-рентгенологом выполнялся анализ результатов компьютерной томографии. Был освоен метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим самостоятельным выделением ДНК вирусов герпеса из ЦСЖ пациентов с ЧМТ. Результаты, полученные в ходе лабораторного исследования образцов периферической крови и ЦСЖ, оценивались совместно с врачом КЛД. Автор самостоятельно осуществлял поиск и анализ литературы по теме исследования, статистический анализ полученных данных, написание и оформление автореферата и рукописи диссертации. Результаты исследования в виде публикаций в научных периодических изданиях и докладов на конференциях представлены совместно с соавторами.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК при Минобрнауки РФ и отражает цель, задачи, методы исследования, основное содержание работы, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации.

Заключение

Диссертация Норка Анны Олеговны «Клинико-иммунологический прогноз развития осложнений и исходов черепно-мозговой травмы различной степени тяжести», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология, согласно приказу Минобрнауки России о внесении изменений в Номенклатуру научных специальностей № 1278 от 20.12.2022) и 3.1.24. Неврология, является самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – разработка алгоритмов и методов прогноза заболевания пациентов с черепно-мозговой травмой, что имеет научное и практическое значение для медицинской науки, в частности для иммунологии и неврологии. Таким

образом, работа отвечает критериям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель Норка Анна Олеговна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология, согласно приказу Минобрнауки России о внесении изменений в Номенклатуру научных специальностей № 1278 от 20.12.2022) и 3.1.24. Неврология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Норка Анны Олеговны обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС и кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России 28 апреля 2023 года протокол № 11.

Профессор кафедры клинической иммунологии,
аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

И.В. Нестерова

Заведующий кафедры нервных болезней
и нейрохирургии с курсом нервных болезней
и нейрохирургии ФПК и ППС
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,
заслуженный деятель науки Кубани,
доктор медицинских наук, профессор

Г.Г. Музлаев



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России); 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4. Тел: +7(861) 268-36-84, e-mail: corpus@ksma.ru, официальный сайт: <https://www.ksma.ru/>

Отзыв ведущей организации – ФГБОУ ВО «Кубанский гос. мед. университет» Минздрава России
– поступил 12.05.2023 года
Ученый секретарь Совета 24.1.063.01



Ю.А. Журавлева

С отзывом ведущей организации ознакомлена 12.05.2023 года

Соискатель



А.О. Норка