

## ОТЗЫВ

на автореферат Норка Анны Олеговны  
на тему «Клинико-иммунологический прогноз развития осложнений и  
исходов черепно-мозговой травмы различной степени тяжести»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальностям 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология),  
3.1.24. Неврология

Актуальность диссертационного исследования А.О. Норка обусловлена тем, среди травматических повреждений наибольший удельный вес приходится на черепно-мозговую травму (ЧМТ). При этом согласно современным представлениям, исход и течение заболевания определяется не только первичным травматическим воздействием, но развитием вторичного повреждения, где ключевая роль отводится нейровоспалению. Согласно литературным данным, после ЧМТ в клетках микроглии увеличивается экспрессия про- и противовоспалительных цитокинов, что может иметь как нейропротективный эффект, так и способствовать дальнейшему повреждению нервной ткани. Нейровоспаление при ЧМТ, возникая непосредственно после действия повреждающего фактора, может продолжаться в течение длительного периода. В связи с этим становится очевидной необходимость поиска новых подходов к диагностике травматической болезни головного мозга, учитывающих степень вовлечённости иммунной системы в патогенетический процесс.

В представленной диссертационной работе автором на основании результатов клинико-неврологического, нейропсихологического и иммунологических методов исследования пациентов, перенесших ЧМТ, определены информативные иммунологические критерии степени тяжести и течения травмы головного мозга.

Цели и задачи работы сформулированы диссертантом корректно и полностью раскрыты в ходе проведенного исследования. Выводы конкретны и соответствуют поставленным задачам исследования. Автором проведен достаточный объём инструментальных и лабораторных исследований. Методики, использованные при выполнении работы, обеспечивают надежность и достоверность полученных результатов, научную ценность положений, выводов и рекомендаций.

По теме диссертационной работы опубликована 21 научная работа, в том числе 14 - в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, и

высокорейтинговых зарубежных журналах, индексируемых в международных реферативных базах данных WoS и Scopus, получены 4 приоритетные справки на патенты РФ.

Автореферат построен по классической схеме, отражает основные разделы диссертации и не имеет принципиальных замечаний к оформлению.

В целом, на основании автореферата можно сделать заключение о том, что диссертационная работа Норка Анны Олеговны «Клинико-иммунологический прогноз развития осложнений и исходов черепно-мозговой травмы различной степени тяжести» является оригинальным научным исследованием. Результаты работы позволяют расширить арсенал диагностических методов, используемых для оценки тяжести течения ЧМТ в остром периоде и прогноза травматической болезни головного мозга, что, в свою очередь, даёт возможность раннего назначения адекватной терапии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему и методическому уровню диссертационная работа Норка А.О. соответствует, как следует из автореферата, критериям пункта 9 постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 «Положения о присуждении ученых степеней» (с изменениями от 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748, ... ред. 18.03.2023) предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология), 3.1.24. Неврология

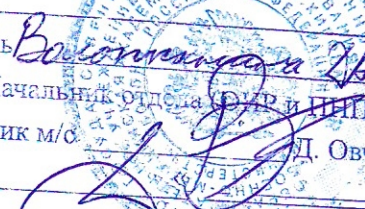
19. v. 23

Профессор кафедры военно-полевой терапии  
главный нештатный аллерголог  
Военно-Медицинской академии им С.М.Кирова  
доктор медицинских наук, доцент



Вологжанин Дмитрий Александрович

Подпись доктора медицинских наук, доцента Вологжанина Д.А. заверяю.

Подпись  заверяю  
Начальник отдела (ОУП и ЦНИК)  
полковник м/с Д. Овчинников  
202 г.

Организация: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»  
Минобороны России.

Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева лит. Ж, Телефон +7 (812) 292-32-63. E-mail: [rectorat@szgmu.ru](mailto:rectorat@szgmu.ru). Сайт: <https://www.vmeda.org/contacts/>



## ОТЗЫВ

на автореферат Норка Анны Олеговны на тему «Клинико-иммунологический прогноз развития осложнений и исходов черепно-мозговой травмы различной степени тяжести», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология) и 3.1.24. Неврология

В последние годы отмечается существенный рост интереса к роли иммунной системы в патогенезе черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Доказано участие иммунной системы организма в развитии нейровоспалительного процесса в ответ на травматическое и другое повреждение головного мозга. ЧМТ вызывает системную воспалительную реакцию в организме на фоне поврежденного гематоэнцефалического барьера и это может привести к увеличению количества инфильтрирующих иммунных клеток в мозге и цитокинов в организме. Иммунная и нервная системы организма находятся в сложном иммунорегулирующем влиянии, что привело к выделению ряда иммунологических синдромов после перенесенной травмы головного мозга, таких как синдром вторичного иммунодефицита, аутоиммунный и асимметрии в иммунном ответе.

Несомненную научную и практическую значимость для неврологии и клинической иммунологии представляют данные, полученные автором, в качестве попытки прогнозирования течения и исходов течения травмы головного мозга с использованием субпопуляционного состава лимфоцитов и белковых молекул из семейства цитокинов/хемокинов. В результате исследования были выявлены биомаркеры, с помощью которых возможно проводить дифференциальный диагноз заболевания и разработаны модели прогноза течения острого периода ЧМТ.

Основные положения диссертационной работы, изложенные в автореферате, нашли практическое применение в работе диспансерно-поликлинического отделения ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.

Представленные выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам работы, обоснованы полученными результатами. Замечаний по автореферату нет.

Диссертация Норка А.О. на тему «Клинико-иммунологический прогноз развития осложнений и исходов черепно-мозговой травмы различной степени тяжести» полностью соответствует требованиям, изложенным в п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 года (в ред. Постановления Правительства РФ 01.01.2018 №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология) и 3.1.24. Неврология.

Заместитель руководителя института нейropsychиатрии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук

Д.В.Захаров

09.06.2023

Подпись д.м.н. Захарова Д.В. заверяю:

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
кандидат медицинских наук

М.Ю. Сорокин



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3  
+7(812)670-02-20  
spbinstb@bekhterev.ru

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Норка Анны Олеговны на тему «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) и 3.1.24. Неврология

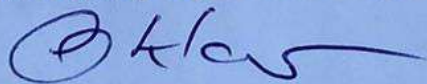
Актуальность диссертационной работы Норка Анны Олеговны определяется широкой распространенностью черепно-мозговых травм и характером решаемых в исследовании задач. С одной стороны, иммунологические сдвиги, регистрируемые при черепно-мозговой травме (ЧМТ), можно расценить как проявления саногенетических процессов и защитной реакции организма на повреждение нервной ткани. С другой стороны, исход и течение травматической болезни обусловлены не только тяжестью первичного поражения головного мозга, но и вторичными флогогенными, в том числе иммунными, реакциями, которые являются факторами эндогенного повреждения нервной ткани и организма больного в целом. Однако приводимые в научной литературе немногочисленные данные о роли субпопуляций лимфоцитов, цитокинов и хемокинов в течение и исходах травмы головного мозга различной степени тяжести противоречивы и дискутабельны. Это обосновывает необходимость и важность дальнейших научных исследований, направленных на углубленное изучение иммунопатогенетических особенностей ЧМТ с целью совершенствования диагностики, прогнозирования течения и исходов заболевания.

Вышеизложенное говорит о научной и практической востребованности диссертационного исследования А.О.Норка, заключающегося в разработке информативных прогностических критериев тяжести и течения ЧМТ различной степени тяжести в остром периоде на основании оценки состояния клеточного и гуморального звеньев иммунной системы и цитокинового профиля.

Автореферат построен по классической схеме, материал изложен последовательно и логично. Цели и задачи сформулированы четко в соответствии с темой диссертационного исследования. Выводы обоснованы, полностью соответствуют поставленным задачам и научным положениям, защищаемым автором. Основные результаты диссертации отражены в опубликованных автором работах.

Таким образом, на основании представленной в автореферате информации можно заключить, что работа А.О.Норка отвечает требованиям, установленным пунктом 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 года (с изменениями от 24.09.2016 года №335, 02.08.2016 года №748, 07.06.2021 года №458), а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология) и 3.1.24. Неврология.

Профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии  
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского  
Федерального государственного автономного образовательного  
учреждения высшего образования Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства  
здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),  
доктор медицинских наук (3.2.7. Аллергология и иммунология),  
профессор

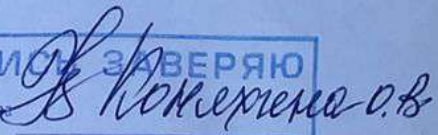


Калюжин Олег Витальевич

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.  
Сайт: <https://www.sechenov.ru/> Тел.: +7 (495) 609-14-00; +7 (916) 604-58-50.  
E-mail: [expedition@vma.ru](mailto:expedition@vma.ru); [kaluzhin\\_o\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:kaluzhin_o_v@staff.sechenov.ru)



ДПИС ЗАВЕРЯЮ  
05 июня 2023 г.



## ОТЗЫВ

на автореферат Норка Анны Олеговны  
на тему «Клинико-иммунологический прогноз развития осложнений  
исходов черепно-мозговой травмы различной степени тяжести»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских  
наук по специальностям 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7.  
Иммунология), 3.1.24. Неврология

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из основных причин смерти среди трудоспособного населения и основной причиной инвалидизации людей моложе 35 лет. Пути улучшения исходов и профилактику последствий ЧМТ в настоящее время многие исследователи видят не только в усовершенствовании средств диагностики и лечения, но, прежде всего, в углубленном изучении иммунологических изменений. Применение инструментальных методов исследования головного мозга значительно расширило возможности в оценке тяжести и прогнозировании исходов ЧМТ на основании определения ряда показателей (объем очагов повреждения, сдавление желудочковой системы, смещение срединных структур, сдавление базальных цистерн), но при диффузном повреждении мозга или при легкой травме головного мозга значимость исследования невелика, вследствие низкой чувствительности и недостаточной специфичности. Комплексный подход в исследовании иммунопатогенеза травмы головного мозга представляется важным вкладом в изучении роли иммунных механизмов в патогенезе травматической болезни головного мозга и разработки критериев прогнозирования ее течения и исходов. Автор внесла уточнения в механизмы иммунопатогенеза ЧМТ различной степени тяжести в остром периоде заболевания.

Автором четко поставлены и сформулированы цель и задачи исследования. Необходимо отметить, что объём клинического материала (110 пациентов с травмой головного мозга различной степени тяжести) и использованные в проведенной работе лабораторные и инструментальные методы позволили выполнить задачи в полной мере.

Несомненную научную и практическую значимость для неврологии, нейрохирургии и клинической иммунологии представляет данные, полученные автором, о клинической роли цитокинов/хемокинов и хемокиновых рецепторов лимфоцитов у пациентов, перенесших ЧМТ. Разработаны информативные модели риска развития когнитивных нарушений, интракраниальных гнойно-воспалительных осложнений и неблагоприятных исходов, а также алгоритм дифференциальной диагностики степени тяжести травмы.



Автором получены новые данные об изменениях концентраций некоторых цитокинов/хемокинов, а также субпопуляций Т- и В-лимфоцитов с CCR4, CCR6, CXCR3, CXCR5 рецепторами.

Основные положения диссертационной работы, изложенные в автореферате, нашли практическое применение в работе диспансерно-поликлинического отделения и в учебном процессе ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.

Изложение материала в автореферате четкое, иллюстрировано рисунками и таблицами, что значительно облегчает восприятие выполненного диссертационного исследования.

В представленном автореферате полно отражены основные положения выполненного исследования, выводы и практические рекомендации.

Список работ автора отражает основные результаты диссертации, всего опубликована 21 научная работа.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

**Заключение.** Диссертационная работа Норка А.О., выполненная под руководством кандидата медицинских наук Кузнецовой Раисы Николаевны и доктора медицинских наук Воробьева Сергея Владимировича по своей актуальности, объёму проведенных исследований, полученной научной новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям, изложенным в п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени по специальностям: 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология), 3.1.24. Неврология.

Доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации кандидат медицинских наук, доцент Козлова Яна Игоревна

«17» мая 2023 г.

Я.И. Козлова

191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, дом 41  
Телефон (812)303-50-00; e-mail: kozlova510@mail.ru



## ОТЗЫВ

на автореферат Норка Анны Олеговны на тему «Клинико-иммунологический прогноз развития осложнений и исходов черепно-мозговой травмы различной степени тяжести», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология) и 3.1.24. Неврология

В современном обществе травматизм является одной из наиболее актуальных медицинских проблем, что обусловлено его распространенностью, поражением преимущественно лиц молодого, трудоспособного возраста, высокой летальностью, инвалидизацией и экономическими затратами на лечение и последующую реабилитацию пациентов. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) приводит к разрушению клеток и белков внеклеточного матрикса и высвобождению молекул «опасности», которые вызывают быструю активацию врожденного иммунитета и индуцируют реакции адаптивного иммунитета с дальнейшим увеличением экспрессии поверхностных рецепторов и интенсивности фагоцитарных реакций. В этом аспекте исследование патогенетической роли субпопуляционного состава лимфоцитов и цитокинов/хемокинов, являющиеся главными регуляторами иммунного ответа, у пациентов с ЧМТ представляется важным и актуальным направлением исследований.

Отличительной чертой исследования был сравнительный анализ содержания «поляризованных» Т-хелперов в периферической крови, цитокинов/хемокинов и их рецепторов в цереброспинальной жидкости у групп пациентов с лёгкой, средней и тяжелой степени тяжести, что делает работу оригинальной и интересной.

Научная новизна и значимость результатов исследования заключается в том, что в работе впервые проведена оценка значений



Организация: ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет им.  
И.И. Мечникова» Минздрава России.  
Адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Телефон +7(912)303-50-00. Факс:  
+7(912)303-50-35. E-mail: [rectorat@szgmu.ru](mailto:rectorat@szgmu.ru). Сайт: <https://szgmu.ru/>



## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Норка Анна Олеговны на тему:

«Клинико-иммунологический прогноз развития осложнений и исходов черепно-мозговой травмы различной степени тяжести», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям:

3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология) и 3.1.24. Неврология

### **Актуальность темы исследования.**

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) в структуре неврологической заболеваемости представляет собой широко распространенную патологию, последствия ЧМТ являются частой причиной смертности и инвалидности, создающей серьезные медико-социальные и экономические проблемы. Травмы головы сопровождаются полиморфной симптоматикой и различными исходами. В ответ на травматическое повреждение головного мозга запускается реакция со стороны иммунной системы с вовлечением Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и цитокинов, однако их роль в формировании отдельных клинических проявлений остается малоизученной. Нейровоспаление, являясь ключевым звеном иммунопатогенеза, ассоциировано с тяжестью ЧМТ и детерминирует развитие последующих структурно-функциональных изменений нервной системы. Активно изучаются молекулярные механизмы развития последствий травм головного мозга, оптимизируются способы диагностики, терапии и прогнозирования неврологических нарушений. Прогнозирование наиболее вероятных последствий ЧМТ представляется одной из ведущих задач современной медицины, поэтому работу Норка А.О. следует рассматривать как выполненную на актуальную тему.

Цель и задачи исследования, основные положения диссертационного исследования сформулированы четко и конкретно.

**Научная новизна исследования.** На основании комплексного клинико-иммунологического обследования пациентов, перенесших ЧМТ проведена оценка субпопуляционного состава «поляризованных» Т-хелперов и В-лимфоцитов в крови, цитокинов и хемокинов в цереброспинальной жидкости, определены биомаркеры степени тяжести травмы головного мозга. Проведена оценка влияния иммунологических изменений на формирование когнитивных нарушений в остром периоде травмы мозга.

Разработан алгоритм дифференциальной диагностики сотрясения головного мозга, ушиба головного мозга легкой, средней и тяжелой степени тяжести, представлены способы прогноза течения заболевания.

Полученные автором результаты являются актуальными и полностью обоснованными.

#### **Теоретическая и практическая значимость исследования.**

Полученные в ходе исследования данные существенно дополняют представления о патогенезе и клинических проявлениях ЧМТ, являются весьма перспективными в плане дальнейшей научной разработки. Результаты работы могут быть использованы в педагогическом процессе и в практической медицинской деятельности.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Степень достоверности полученных результатов проведенного исследования определяется детальным анализом литературных источников, значительным объемом выборки обследованных пациентов (n=110), применением лабораторных методов исследования образцов крови и цереброспинальной жидкости пациентов с ЧМТ различной степени тяжести. Обработка полученных данных выполнена с применением современных статистических методов.

Результаты работы апробированы и представлены на различных конференциях и конгрессах, в том числе с международным участием. Материалы диссертационного исследования опубликованы в 21 печатной работе, 14 работ опубликовано в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ.

Принципиальные замечания на автореферат диссертации отсутствуют.

**Заключение.** На основании оценки актуальности темы, научной новизны, объема и качеству проведенных исследований, полученных результатов, возможности практического применения результатов исследований можно сделать вывод, что диссертация Норка Анны Олеговны на тему: «Клинико-иммунологический прогноз развития исходов и осложнений черепно-мозговой травмы различной степени тяжести», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология) и 3.1.24. Неврология, является законченной научно-квалификационной работой и имеет большое научно-практическое значение. Работа полностью соответствует требованиям п.9

«Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 26.09.2022 г. № 1690), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Норка Анна Олеговна, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология) и 3.1.24. Неврология.

Совместных публикаций с диссертантом не имею.

Согласие на обработку персональных данных подтверждаю.



И.о. директора Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова  
Федерального медико-биологического агентства»  
(ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России)  
доктор медицинских наук

Б.С. Литвинцев

«06» июня 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова  
Федерального медико-биологического агентства»  
(ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России)  
Бехтерева ул., д. 1, Санкт-Петербург, 192019  
Тел./факс (812) 365-06-80  
e-mail: inst\_toksikol@fmbamail.ru

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Норки Анны Олеговны на тему «Клинико-иммунологический прогноз развития осложнений и исходов черепно-мозговой травмы различной степени тяжести» по специальностям 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология) и 3.1.24. Неврология, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) характеризуется первичным повреждением мозга в результате прямого травматического воздействия, включающего повреждение нейронов, аксонов и глиальных клеток, а также разрывы кровеносных сосудов, вызывающие кровоизлияние и последующую гипоксию. Первичное повреждение инициирует вторичное повреждение головного мозга, опосредованное нейровоспалением, вызванным в значительной степени неадекватными защитными реакциями организма. Последствия ЧМТ могут проявляться как изменение личности, когнитивные проблемы, нарушения двигательной функций, иммунной дисфункции, а в ряде случаев приводят к развитию эпилепсии и нейродегенерации. Важно отметить, что клинические проявления ранних неврологических нарушений и современные возможности нейровизуализации не позволяют на ранних этапах посттравматической болезни определить в полной мере ее тяжесть и прогнозировать исход ЧМТ. В связи с этим, цель диссертационного исследования Норки А.О. - разработать информативные прогностические критерии определения степени тяжести в остром периоде ЧМТ на основании оценки состояния клеточного и гуморального звеньев иммунной системы и цитокинового профиля, представляется актуальной и востребованной.

Для достижения поставленной цели автором обследованы 110 больных с ЧМТ различной степени тяжести, которым в 1-е сутки после ЧМТ проводилось комплексное клиническое, неврологическое и лабораторное обследование, включающее определение проницаемости ГЭБ (по альбуминовому коэффициенту), определение субпопуляций лимфоцитов, определение концентрации различных групп цитокинов, в том числе ростовых факторов и хемокинов. Все клинические исследования выполнены автором на высоком профессиональном уровне.

Оценка состава субпопуляций лимфоцитов выполнена методом восьмицветной проточной цитофлуориметрии с использованием различных комбинации моноклональных антител, позволяющих определять функциональные



популяции Т-хелперов, в том числе патогенетически значимые Т-хелперы центральной и эффекторной памяти. Дополнительное определение экспрессии хемокиновых рецепторов CCR4, CCR6, CXCR3, CXCR5 позволило определить в перечисленных субпопуляциях функциональные группы Th1, Th2, Th1/Th17 и Th17. В-лимфоциты различной степени дифференцировки определялись по ко-экспрессии IgD и CD38, а также IgD и CD27. Концентрацию значительного числа цитокинов в сыворотке крови и ЦСЖ определяли методом мультиплексного анализа по технологии xMAP («Luminex»). То есть, в работе использованы самые современные и информативные лабораторные методы, определяющие состояние иммунной системы. Статистическая обработка полученных данных проведена корректно в соответствии с современными требованиями.

Проведенные исследования позволили получить новые данные, имеющие как теоретическое, так и прикладное клиническое значение. Автором выявлено, что маркерами нейровоспаления являются лимфоциты типа Th17, Th1 и Th2, IgD/CD38 В-лимфоциты, «наивные» и «эффекторные» регуляторные Т-лимфоциты, при этом степень тяжести травмы головного мозга взаимосвязана со степенью нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера, нарастанием содержания цитокинов (IL-6, IL-18, sCD40L) и хемокинов (CXCL9, CXCL10) в цереброспинальной жидкости. На основании обработки полученных данных автором предложен алгоритм, позволяющий определять степень тяжести болезни и прогнозировать развитие когнитивных нарушений, интракраниальных гнойно-воспалительных осложнений и исходов заболевания (на основании концентрации в цереброспинальной жидкости IL-6, IL-18, IL-10, sCD40L, CXCL9/MIG).

Выводы, сделанные автором, обоснованы и логично вытекают из существа работы. Материалы исследований опубликованы в авторитетных научных изданиях как отечественных, так и зарубежных. Результаты исследования широко представлены научной общественности на конференциях и съездах различного уровня.

Автореферат диссертации подробно отражает основные результаты проведенного автором исследования. К оформлению и содержанию автореферата замечаний нет.

Таким образом, анализ содержания автореферата, показывает, что работа Норки Анны Олеговны на тему «Клинико-иммунологический прогноз развития осложнений и исходов черепно-мозговой травмы различной степени тяжести» является законченным научно-исследовательским трудом, направленном на решение научной проблемы - улучшение ранней диагностики степени тяжести повреждения и прогнозирования посттравматических повреждений мозга после ЧМТ. Работа характеризуется новизной и высокой значимостью, что позволяет сделать заключение о ее полном соответствии требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология) и 3.1.24. Неврология.

Заведующая лабораторией общей иммунологии  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Институт экспериментальной медицины» (ФГБНУ «ИЭМ»),  
доктор медицинских наук, профессор

Серебряная Наталья Борисовна

« 09 » июня 2022 г.

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12;  
ФГБНУ «ИЭМ» Минобрнауки России;  
телефон: 8-921-903-42-31,  
e-mail: nbvma@mail.ru

Подпись профессора Серебряной Н.Б. удостоверяю.

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»

доктор биологических наук  
Пшенкина  
Email: pshenkina.nn@iemspb.ru

Надежда Николаевна



## ОТЗЫВ

на автореферат Норка Анны Олеговны на тему «Клинико-иммунологический прогноз развития осложнений и исходов черепно-мозговой травмы различной степени тяжести», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология) и 3.1.24. Неврология

Актуальность темы не вызывает сомнения, в связи с распространенностью и увеличением частоты черепно-мозговой травмы, развитием осложнений, связанных, в том числе, и с иммунопатологическими процессами, с последующей инвалидизацией. В этой связи перспективным является направление исследования разработке информативных прогностических критериев определения тяжести и течения черепно-мозговой травмы различной степени тяжести в остром периоде на основании оценки состояния клеточного и гуморального звеньев иммунной системы и цитокинового профиля. Автором выявлена корреляция исходов черепно-мозговой травмы и когнитивных нарушений с уровнем субпопуляции «поляризованных» Т-хелперов центральной и эффекторной памяти и В-лимфоцитов, определяемых на основании экспрессии IgD/CD38 в периферической крови. Установлена значимость изменений концентрации IL-6, IL-18, sCD40L, CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG и CXCL10/IP-10 в цереброспинальной жидкости у больных с ушибом лёгкой, средней и тяжёлой степени тяжести. Отработан иммунологический алгоритм дифференциальной диагностики сотрясения головного мозга, ушиба головного мозга лёгкой, средней и тяжёлой степени тяжести. Разработаны способы раннего прогнозирования развития когнитивных нарушений, интракраниальных гнойно-воспалительных осложнений и неблагоприятных исходов заболевания, внедрение которых в практику позволяет улучшить исходы черепно-мозговой травмы, с чем связано социальное значение данной работы.

Основные научные результаты полностью отражены в опубликованных работах, представлены на научно-практических конференциях. Работа полностью соответствует заявленным специальностям.

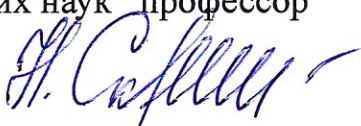
Представленные выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам работы, обоснованы полученными результатами.

Замечаний по автореферату нет.

Диссертация Норка А.О. на тему «Клинико-иммунологический прогноз развития осложнений и исходов черепно-мозговой травмы различной степени тяжести» полностью соответствует требованиям, изложенным в п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства

Российской Федерации №842 от 24.09.2013 года (в ред. Постановления Правительства РФ 01.01.2018 №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени по специальностям: 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология) и 3.1.24. Неврология.

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

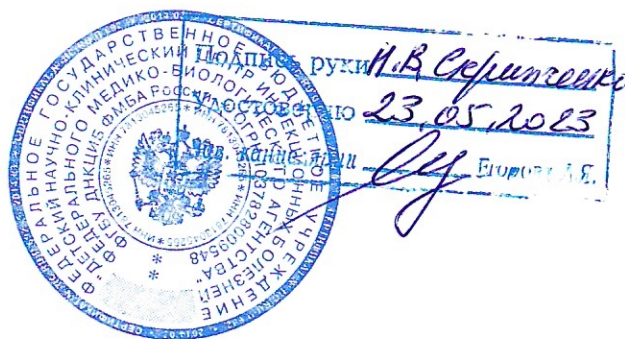
197022 Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д.9

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

23.05.2023 г.



## ОТЗЫВ

на автореферат Норка Анны Олеговны на тему «Клинико-иммунологический прогноз развития осложнений и исходов черепно-мозговой травмы различной степени тяжести», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7 – аллергология и иммунология (3.2.7 – иммунология) и 3.1.24 – неврология

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из актуальных проблем здравоохранения и представляет группу травматических повреждений, сопровождающихся физическими и когнитивными нарушениями в течение длительного времени. Первичное повреждение определяет развитие клеточных и молекулярных каскадов, ведущих к развитию вторичного воспаления, что в случае его гиперактивного течения препятствует восстановлению поврежденной нервной ткани, поддерживает нарушение физиологических функций. Ключевую роль в развитии воспалительных процессов при черепно-мозговой травме играет степень нарушения иммунорегуляторных процессов, что, в конечном итоге и определяет степень нейродегенерации, ведущей к развитию неврологических заболеваний и когнитивных нарушений. Учитывая это, для преодоления возникающих проблем необходимо, с одной стороны, поиск эффективных методов раннего прогнозирования течения заболевания и дифференциальной диагностики степени тяжести ЧМТ, а с другой стороны, анализ иммунопатологических процессов, тесно ассоциированных с воспалением. В связи с этим, диссертационное исследование А.О. Норка, посвященное иммунологическим аспектам течения ЧМТ, изучению роли иммунорегуляторных Т- и В-лимфоцитов и продуцируемых ими цитокинов/хемокинов, а также поиску новых критериев прогноза течения заболевания, является чрезвычайно актуальным.

В автореферате четко сформулированы цель и задачи исследования. Методология логично спланирована согласно поставленной цели. Автором проведено исследование биообразцов, полученных от 48 условно здоровых лиц (группа сравнения) и 110 пациентов с травмой головного мозга различной степени тяжести (основная группа). Исследование выполнено с применением современных методов мультиплексного анализа, проточной цитофлюориметрии, ПЦР диагностики и с использованием высокотехнологичного оборудования. Статистические методы обработки полученных данных корректны и адекватны поставленной цели и задачам, что не дает оснований сомневаться в достоверности полученных результатов.

Работа имеет несомненную научную новизну. Автором впервые дана комплексная оценка клинической и прогностической значимости оценки субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови пациентов, а также концентрации ключевых цитокинов в цереброспинальной жидкости. Разработаны информативные модели прогноза течения ЧМТ в остром периоде заболевания. Автором создан высокоинформативный алгоритм определения степени тяжести на основании исследования иммунологических показателей в периферической крови и цереброспинальной жидкости. По результатам диссертационного исследования опубликована 21 печатная работа и получены 4

приоритетные справки на патенты РФ. Опубликованные работы содержат основные положения и результаты диссертационной работы.

Результаты, полученные Норка А.О., без сомнения, имеют теоретическое и практическое значение. Главным достижением работы является расширение наших представлений об иммунопатогенезе ЧМТ различной степени тяжести и выявление прогностических критериев риска развития интракраниальных гнойно-воспалительных осложнений, когнитивных нарушений и неблагоприятных исходов заболевания.

На основании данных, представленных в автореферате, считаю, что диссертационная работа Норка Анны Олеговны на тему: «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) и 3.1.24 – неврология, является законченным самостоятельным исследованием, результаты которого имеют теоретическое и практическое значение. По своей актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объему проведенных исследований работа отвечает требованиям п.9 «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Норка Анна Олеговна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.2.7 – аллергология и иммунология (3.2.7 – иммунология) и 3.1.24 – неврология.

Доктор медицинских наук, профессор,  
Профессор кафедры дерматовенерологии,  
аллергологии и косметологии медицинского  
института Российского университета  
дружбы народов имени Патриса Лумумбы

Р.А. Ханферьян

19.06.2025

Подпись доктора медицинских наук, профессора Р.А. Ханферьяна заверяю:

Ученый секретарь  
к.фарм.н., доцент



Т.В. Максимова

Адрес: Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.6  
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82  
e-mail: [rector@rudn.ru](mailto:rector@rudn.ru); [rudn@rudn.ru](mailto:rudn@rudn.ru)

Наименование организации: ФГАОУ ВО  
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»  
(РУДН) Минобрнауки России