



L. PASTEUR

Федеральное бюджетное учреждение науки
**«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ
им. ПАСТЕРА»**

Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека
**(ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии
имени Пастера)**

197101, Санкт-Петербург, улица Мира, дом 14
Телефон (812) 233-20-92, (812) 644-63-17
Факс (812) 644-63-10

Е-mail: pasteur@pasteurorg.ru
<http://pasteurorg.ru>

ОКПО 01967164, ОГРН 001037828006314
ИНН/КПП 7813047047/781301001

Директору Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Института
иммунологии и физиологии УрО РАН,
д.ф.-м.н., профессору
Соловьёвой О.Э.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека**

Диссертационная работа Норка А.О. «Клинико-иммунологический прогноз развития осложнений и исходов черепно-мозговой травмы различной степени тяжести» выполнена в лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (*далее ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера*) (197101, Санкт-Петербург ул. Мира, д. 14).

В период подготовки диссертации соискатель Норка Анна Олеговна работала в Федеральном бюджетном учреждении науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» в медицинском центре в должности врача-невролога.

В 2019 году окончила с отличием ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России по специальности «Лечебное дело». В июне 2021 года окончила ординатуру ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский

государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России по специальности «неврология».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2023 г. ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.

Научные руководители:

- Кузнецова Раиса Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, врач аллерголог-иммунолог Медицинского центра ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (Санкт-Петербург).

- Воробьев Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории неврологии и нейрореабилитации ФБУН «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург).

По итогам обсуждения принято следующее **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**:

Личное участие автора в получении научных результатов. Личный вклад соискателя состоит в отборе пациентов для обследования, мониторинге состояния пациентов с черепно-мозговой травмой, нейропсихологическом обследовании больных, спинномозговой пункции, взятии крови из периферической вены, выделении ДНК вируса герпеса методом полимеразно-цепной реакции из цереброспинальной жидкости пациентов с черепно-мозговой травмой, а также в апробации результатов исследования, обработке и интерпретации полученных данных, подготовке публикаций по выполненной работе.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Достоверность и обоснованность полученных результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным объемом обследованных пациентов (n=110) и выполненными лабораторными исследованиями, а также выбором адекватных, соответствующих задачам исследования современных методов статистической обработки полученных данных с применением программ Statistica v. 8.0 for Windows и GraphPad Prism 5.00 for Windows (GraphPad Prism Software Inc., США). Первичная документация соответствует

материалам исследования, представлена в полном объеме и признана достоверным материалом, который соответствует выполненной работе (*акт проверки достоверности от 19.12.2022*).

Актуальность проблемы. Согласно современным представлениям травма мозга характеризуется не только вариабельностью анатомических форм и биомеханики повреждающих воздействий, но и различиями степени развития нейровоспаления. При этом тяжесть черепно-мозговой травмы не всегда коррелирует с клиническими симптомами и картиной на компьютерной томографии (КТ), что затрудняет дифференциальный диагноз заболевания и определяет необходимость создания дополнительных методов диагностики степени тяжести черепно-мозговой травмы (ЧМТ) для снижения летальности и улучшения функциональных исходов лечения.

Новизна. Впервые проанализированы особенности субпопуляционного состава лимфоцитов в венозной крови и цитокинового профиля в цереброспинальной жидкости у пациентов с ЧМТ различной степени тяжести. Отдельно исследованы изменения в составе Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов в периферической крови в зависимости от тяжести перенесенной травмы. Выявлены наиболее прогностически значимые субпопуляции лимфоцитов, а также представители семейства цитокинов, играющие важную роль в патогенезе травматической болезни. Выделены основные иммунологические предикторы развития нарушений когнитивных функций при ЧМТ. Установлены паттерны изменений субпопуляций лимфоцитов, а также цитокинового профиля, влияющие на исходы заболевания. Впервые разработаны клиничко-иммунологические модели для прогнозирования течения ЧМТ различной степени тяжести.

Теоретическая и практическая значимость работы. Выявлена значимая роль Th1, Th2, Th17 в иммунопатогенезе травмы головного мозга. Установлено, что по мере увеличения степени тяжести ЧМТ, повышается содержание Th17 и Th2-клеток, коррелирующее с неблагоприятными исходами заболевания и ухудшением выполнения когнитивных тестов.

Получены приоритетные справки на изобретения «Способ прогнозирования исходов заболевания у пациентов с черепно-мозговой

травмой различной степени тяжести (его варианты)» (заявка № 2023101146 от 19.01.2023), «Способ прогнозирования развития гнойно-воспалительных осложнений у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму различной степени тяжести» (заявка № 2023101145 от 19.01.2023), «Способ прогнозирования когнитивных нарушений у пациентов с сотрясением головного мозга и ушибом лёгкой степени тяжести» (заявка № 2023101141 от 19.01.2023). Данные алгоритмы улучшат прогностические методы оценки течения и исходов ЧМТ в остром периоде заболевания.

Установлена роль хемокинового рецептора CXCR3, его лигандов CXCL9–CXCL10, а также хемокина CXCL8/IL-8 и цитокинов sCD40L, IL-6 и IL-18 в иммунопатогенезе травмы головного мозга: по мере увеличения степени тяжести в цереброспинальной жидкости возрастают концентрации CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL8/IL-8, sCD40L, IL-6 и IL-18.

Разработан алгоритм дифференциальной диагностики степени тяжести ЧМТ. Получена приоритетная справка на изобретение «Способ дифференциации сотрясения головного мозга, ушиба головного мозга лёгкой, средней и тяжёлой степени тяжести» (заявка № 2023101142 от 19.01.2023). Данный алгоритм поможет улучшить диагностику степени тяжести черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Созданный диагностический алгоритм апробирован на независимой выборке пациентов с ЧМТ различной степени тяжести (n=20).

Практическая значимость диссертационной работы состоит в том, что предложены биомаркеры клинико-иммунологического прогноза течения заболевания, основанные на содержании лимфоцитов Th1, Th2, Th17 и цитокинов/хемокинов CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL8/IL-8, sCD40L, IL-6 и IL-18. Полученные диагностические маркеры содержания IL-6, sCD40L и CXCL9/MIG в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) могут являться контрольными для оценки степени тяжести травмы. Внедрение данных алгоритмов и способов диагностики в остром периоде течения ЧМТ в практику врачей-неврологов и нейрохирургов многопрофильных стационаров является необходимым для объективизации и оценки течения заболевания с последующей коррекцией лечения.

Ценность научных работ соискателя. Научные работы Анны Олеговны опубликованы в зарубежных и российских изданиях. Публикации используются в научной деятельности ученых и врачей-специалистов, занимающихся проблемами иммунологического и неврологического характера.

Внедрение в практику. Основные результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы диспансерно-поликлинического отделения ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера и в учебный процесс ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера при изучении аспирантами дисциплины «Амбулаторная помощь и диспансерное наблюдение, а также в научно-исследовательскую работу ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера при проведении исследований, направленных на анализ проблемы иммунологических нарушений при черепно-мозговой травме.

Специальность, которой соответствует диссертация. По объему и новизне полученных автором данных, разработанных теоретических положений диссертационная работа Норка Анны Олеговны на тему «Клинико-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) и 3.1.24. Неврология.

Публикации. По теме диссертации опубликована 21 печатная работа, 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.

Наиболее значимые публикации:

1. Особенности гуморального иммунитета у пациентов с сотрясением головного мозга в остром периоде заболевания / А.О. Норка, С.В. Воробьев, Р.Н. Кузнецова, М.К. Серебрякова, И.В. Кудрявцев, С.Н. Коваленко // Российский иммунологический журнал. 2021. Т. 24, № 4. С. 215-220. doi: 10.46235/1028-7221-1049-PFO.

2. Role of the cellular immunity in the pathogenesis of brain contusion / A.O. Norka, S.V. Vorobyev, R.N. Kuznetsova, M.K. Serebriakova, I.V. Kudryavtsev, S.N. Kovalenko // Medical. Immunology. 2021. Vol. 23, № 4, p. 49-54. doi: 10.15789/1563-0625-ROT-2355.

3. Особенности изменений показателей иммунного статуса при сотрясении головного мозга в остром периоде / А.О. Норка, С.В. Воробьев, Р.Н. Кузнецова, М.К. Серебрякова, И.В. Кудрявцев, С.Н. Коваленко // Российский иммунологический журнал. 2020. Т. 23, № 4. С. 529-536. doi: 10.46235/1028-7221-529-FAI.

4. Комплексная оценка клинико-иммунологических нарушений у пациентов в остром периоде сотрясения головного мозга / А.О. Норка, С.В. Воробьев, Р.Н. Кузнецова, М.К. Серебрякова, И.В. Кудрявцев, С.Н. Коваленко // Российский неврологический журнал. 2020. Т. 25, № 5. С. 21–28. doi:10.30629/2658-7947-2020-25-5-21-28.

5. Особенности гуморального иммунитета у пациентов с ушибом головного мозга легкой степени тяжести / А.О. Норка, С.В. Воробьев, Р.Н. Кузнецова, М.К. Серебрякова, И.В. Кудрявцев, С.Н. Коваленко, Д.Н. Монашенко, З.Р. Коробова // Российский иммунологический журнал. 2022. Т. 25, № 4. С. 471-476. doi: 10.46235/1028-7221-1182-ФОН.

Рекомендации к защите диссертации с учетом научной зрелости соискателя

Норка Анна Олеговна - высококвалифицированный научный работник. Ее диссертационная работа является самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, которое вносит существенный вклад в специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология, согласно приказа Минобрнауки России № 1278 от 20.12.2022) и 3.1.24. Неврология, так как в исследовании охарактеризована роль клеточного и гуморального звеньев иммунной системы в патогенезе черепно-мозговой травмы различной степени тяжести и разработаны алгоритмы прогнозирования осложнений и исходов заболевания, дифференцировки степени тяжести травмы головы в остром периоде заболевания. Диссертационная работа по актуальности проблемы, новизне результатов,

научно-практическому значению соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении учёных степеней», (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. от 30.07.2014 № 723, 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, ... ред. 18.03.2023), а ее автор по своим профессиональным качествам достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология) и 3.1.24. Неврология.

Диссертация «Клинико-иммунологический прогноз развития осложнений и исходов черепно-мозговой травмы различной степени тяжести» Норка Анны Олеговны рекомендуется 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.

Заключение принято на заседании Ученого совета Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Присутствовало на заседании 26 членов комиссии. Результаты голосования: «за» – 26 человек, «против» – нет человек, «воздержались» – нет человек, протокол № 10 от 23.12.2022 г.

Председатель:

Директор ФБУН НИИ эпидемиологии
и микробиологии имени Пастера
акад. РАН, д.м.н., профессор



А.А. Тотолян

Ученый секретарь ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ
эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»,
к.м.н.

Г.Ф. Трифонова