

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Власова Павла Николаевича на диссертационную работу Газарян Лилит Мгеровны «Роль полиморфизмов генов NMDA-рецепторов и нейрегулина-1 в развитии посттравматической эпилепсии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. – неврология.

Актуальность темы исследования.

Диссертация Газарян Л.М. посвящена исследованию актуального вопроса неврологии – прогнозированию развития эпилепсии после перенесенной черепно-мозговой травмы, дифференциальной диагностике посттравматической и генетической форм эпилепсий.

Известно участие NMDA- рецептора в процессах пластических перестроек и нейропротекции, также в регуляции нейрональной возбудимости. В связи с этим изучение полиморфизмов генов GRIN1 и GRIN2A, кодирующих NR1 и NR2 субъединицы NMDA-рецепторного комплекса представляют особый интерес. Возможно, что изменение структуры данных генов, обусловленное заменой единичных нуклеотидов, может привести к формированию определенной предрасположенности к развитию эпилепсии после перенесенной черепно-мозговой травмы.

В проведенных ранее исследованиях было показано, что после черепно-мозговой травмы одновременно с апоптозом запускаются и репаративные процессы с участием нейротрофических факторов (в частности, нейрегулина-1), способных оказать влияние на морфофункциональные посттравматические перестройки.

Соответственно, актуальность исследования Л.М. Газарян не вызывает сомнений, так как направлена на углубление представлений о патогенезе посттравматической эпилепсии и способствует разработке эффективных подходов к ее прогнозированию.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Основные положения, выводы и рекомендации, сформулированные автором в диссертации, научно обоснованы и аргументированы. Теоретические и методические положения, а также практические рекомендации диссертационного исследования основываются на изучении фундаментальных и прикладных работ отечественных и зарубежных ученых, посвященных проблемам своевременной диагностики эпилепсии, сформировавшейся в результате перенесенной черепно-мозговой травмы, а также роли полиморфизмов изучаемых генов NMDA-рецепторов и нейрегулина-1 в процессах посттравматического эпилептогенеза. В своем исследовании автор соблюдает принципы научной преемственности с предшествующими работами по данной проблематике, согласованности полученных в диссертации результатов с основными теоретическими положениями.

Достоверность и новизна исследования.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений благодаря репрезентативной выборке, выделения 3 групп пациентов и группы добровольцев, а также использования адекватных методов статистического анализа.

Научная новизна заключается в том, что автором впервые изучены ассоциации полиморфизмов rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 гена *GRIN2A* и концентрация сывороточного нейрегулина-1 у пациентов, перенесших ЧМТ с последующим развитием эпилепсии и без нее, а также у пациентов с генетической эпилепсией.

Автором впервые продемонстрирована возможность ассоциативных связей гетерозиготного генотипа G/A, вариантного генотипа A/A rs 1126442

гена *GRIN1* и гетерозиготного генотипа G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* с риском развития посттравматической эпилепсии.

Впервые предложено использование уровня сывороточного нейрегулина-1 в качестве дифференциально-диагностического маркера посттравматической и генетической эпилепсии.

В исследовании отмечено возможное взаимодействие нейрегулина-1 с субъединицами NMDA-рецепторов и участие данного нейротрофина в процессе эпилептогенеза.

Научно-практическая значимость результатов исследования.

Диссертация Газарян Л.М. имеет очевидную теоретическую и практическую значимость. Автором обоснована необходимость проведения генотипирования и количественного определения содержания нейрегулина-1 периферической крови у пациентов после перенесенной черепно-мозговой травмы. В работе предложен способ прогнозирования развития эпилепсии в результате перенесенной черепно-мозговой травмы, а также способ дифференциальной диагностики посттравматической и генетической эпилепсии, что способствует оптимизации диагностики и улучшению эффективности лечения у данного контингента больных. Результаты исследования могут быть использованы в работе неврологических стационаров, в поликлинических условиях, специализированных эпилептологических центрах, а также в лабораторной сети.

Оценка содержания диссертации.

Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 185 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 52 таблицами и 38 рисунками.

Указатель литературы включает 220 источников: 132 отечественных и 88 зарубежных.

Целью исследования явилось изучение роли полиморфизмов генов NMDA- рецепторов и нейрегулина-1 в развитии посттравматической эпилепсии. Для реализации цели были сформулированы 5 задач, решение которых зафиксировано в выводах и практических рекомендациях. Статистическая обработка материала проведена корректно. Полученные результаты наглядно представлены в виде таблиц и рисунков.

Автореферат написан в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК РФ и полностью отражает основные положения диссертационного исследования.

При ознакомлении с диссертацией принципиальных замечаний не возникло, имеются отдельные технические погрешности и стилистические неточности, не влияющие на общую положительную оценку работы. В соответствии с поставленными задачами 1 и 2 выводы отвечают на 1 задачу, их следовало объединить, также следует объединить 5 и 6 выводы, так как они являются решением 4 задачи. Ответом на 5 задачу является практическая рекомендация 3.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответ автора работы на следующие вопросы.

1) В чем заключаются клинические трудности дифференциальной диагностики посттравматической и генетической эпилепсии?

2) Первая практическая рекомендация сформулирована таким образом: «Пациентам после полученной черепно-мозговой травмы показано проведение генетического исследования с целью определения индивидуального риска развития посттравматической эпилепсии в раннем периоде черепно-мозговой травмы и определения дальнейшей тактики лечения». Уточните пожалуйста, всем пациентам следует проводить

данное исследование, или только пациентам с тяжелой и средней степенью тяжести черепно-мозговой травмы?

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах.

Основные результаты диссертационного исследования представлены в 12 печатных работах, в том числе 4 в журналах, входящих в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК. Полученные автором результаты обсуждались на конференциях различного уровня и получили одобрение ведущих специалистов.

Получены 2 патента на изобретение РФ "Способ дифференциальной диагностики посттравматической и идиопатической эпилепсии" № 2682175 от 15.03.2019 г. и патент на изобретение РФ «Способ прогнозирования индивидуального риска развития посттравматической эпилепсии» №2019143381 от 30.06.2020 г. и рационализаторское предложение «Усовершенствование диагностических критериев посттравматической эпилепсии» № 2772 от 09.10.2018 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Таким образом, диссертация Лилит Мгеровны Газарян на тему «Роль полиморфизмов генов NMDA-рецепторов и нейрегулина-1 в развитии посттравматической эпилепсии», является законченной научно-квалификационной работой в которой содержится новое решение актуальной задачи современной неврологии: определение индивидуального риска развития эпилепсии после перенесенной черепно-мозговой травмы, дополняет сведения о патогенезе формирования посттравматической эпилепсии и оптимизирует дифференциальную диагностику посттравматической и генетической форм эпилепсии. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, обоснованности выводов и

