



МИНЗДРАВ РОССИИ
государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального
образования «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России)
Воровского ул., 64, г. Челябинск, Россия, 454092
Тел.: (351) 232-73-71 Факс: (351) 232-74-82
www.chelsma.ru kanc@chelsma.ru
ОГРН 1027403890865 ИНН 7453042876

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Селяниной Наталии Васильевны «Патогенетические механизмы формирования очаговых и нейродинамических нарушений в остром и отдаленном периодах ушиба головного мозга», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

1. Актуальность избранной темы диссертационного исследования для медицинской науки и практики обусловлена высокой частотой встречаемости черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в структуре заболеваемости населения, а также большим процентом инвалидности, особенно среди лиц трудоспособного возраста.

Среди последствий ЧМТ легкой и средней степени тяжести доминируют психовегетативные и когнитивные нарушения, профилактике которых не уделяется должного внимания в течение острого периода травмы. Успешная профилактика и коррекция указанных расстройств невозможна без знания механизмов их формирования, в связи с чем важным для науки и практики является углубленное изучение патогенеза ЧМТ на молекулярном, иммуно-биохимическом и медиаторном уровнях. В этой связи интересен и дискуссионен вопрос о роли серотонинергической системы в каскаде патофизиологических изменений при первичном и вторичном травматическом повреждении головного мозга. В настоящее время следует

считать доказанным вовлечение в травматический процесс иммунокомпетентной системы организма. В ответ на первичное структурное изменение мозга высвобождается большое число регуляторных молекул, нейропептидов, медиаторов, цитокинов, которые обеспечивают согласованное действие иммунной, эндокринной и нервной систем в ответ на стресс, каковым является ЧМТ.

Безусловно, актуальным остается поиск патогенетически обоснованных методов лечения и реабилитации последствий черепно-мозговой травмы. Восстановление церебрального повреждения связано с механизмами нейропластичности, которые контролируются нейротрофическими факторами и нейротрофоподобными молекулами. На сегодняшний день клинические исследования, изучающие нейротрофические факторы, в большинстве своем носят экспериментальный характер. Это определяет актуальность изучения количественного содержания нейротрофинов в крови в контексте прогнозирования исходов ЧМТ.

Одним из путей предотвращения когнитивных и психовегетативных нарушений в отдаленном периоде после ушиба головного мозга является применение нейропротекторной и репаративной терапии, направленной на улучшение пластичности мозговой ткани, активацию образования полисинаптических связей, увеличение плотности рецепторов. Наиболее изученным и длительно применяемым на территории России нейропротектором является церебролизин. Однако влияние церебролизина на нейротрофические факторы при острой черепно-мозговой травме до сих пор не изучено. В связи с изложенным, актуальность диссертационной работы Селяниной Н.В. не вызывает сомнений.

2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций соискателем, сформулированных в диссертации. Автором диссертационного исследования в свете актуальности определены основные задачи исследования, исходящие из цели: определить место нейрохимических механизмов в процессах формирования, прогнозирования и коррекции

очаговых и нейродинамических нарушений у больных в остром и отдаленном периодах ушиба головного мозга легкой и средней степени тяжести и использовать их для повышения эффективности терапии.

В работе проанализирован достаточный для получения научно обоснованных положений и выводов объем материала, насчитывающий данные комплексного лонгитудинального обследования 150 пациентов в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести. При этом, основную группу наблюдения составили пострадавшие от ушиба головного мозга (120 пациентов), в группе сравнения было 30 больных с сотрясением головного мозга. Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев, сопоставимых с другими по полу и возрасту.

Для решения поставленных задач автором проведено комплексное клиничко-лабораторное исследование с изучением неврологического, психовегетативного, когнитивного статусов больных в сопоставлении с уровнем серотонина, цитокинов и нейротрофических факторов у пациентов с ЧМТ. Дизайн исследования предполагал изучение показателей в 3 этапа: дважды - в остром периоде: на 2-3 сутки от поступления, через 10 дней после проведения терапии в рандомизированных группах и через 4-6 месяцев в катамнезе для оценки влияния нейропротекторной терапии на когнитивные функции и психовегетативный статус.

Внутренняя логика и последовательность клинического исследования, проведенного Н.В.Селяниной позволила раскрыть новые аспекты патогенеза травматического повреждения мозга, в частности, участие нейротрофомиметических и иммунокомпетентных механизмов в его формировании. Диссертантом проведено сравнительное открытое рандомизированное исследование эффективности применения и влияния на нейротрофические факторы препарата церебролизин.

Диссертационный материал изложен последовательно, тема диссертации, цели и задачи соответствуют полученным новым научным результатам. Объем проведенного исследования достаточен для обоснования выводов.

Следовательно, высокая степень обоснованности положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений, так как они логично вытекают из представленной работы, имеют высокую степень доказательности, выявленные закономерности трактуются, опираясь на современные научные представления.

3. Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций. Диссертационная работа проведена на достаточном клиническом материале, с применением адекватных и современных методов исследования и качественной статистической обработке полученных результатов. Это, безусловно, отвечает требованиям доказательной медицины и подтверждает достоверность достигнутых результатов, отличающихся новизной.

Научная новизна, по сравнению с отечественными и зарубежными аналогами, заключается в получении автором данных о том, что когнитивные нарушения дизрегуляторного типа в остром и отдаленном периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести сопряжены с низким количественным содержанием мозгового нейротрофического фактора и клинически более выражены при локализации очагов мозгового повреждения в лобной и височной долях. Это действительно пионерское клиническое исследование содержания нейротрофинов, цитокинов и серотонина одновременно в крови и ликворе у больных в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести, которое ранее выполнялось только *in vitro* и в опытах с животными.

Автором впервые определено, что в остром периоде ушиба головного мозга имеет место повышение гуморального и ликворного серотонина (Патент на изобретение № 2440581 от 20.01.2012 г. по заявке № 2010149379, соавторы Ю.В. Каракулова, О.А. Ерошина), ассоциируемое со степенью его тяжести. Получена прямая корреляционная зависимость серотонина сыворотки крови и ликвора с повышением интерлейкина-10, что доказывает его связь с противовоспалительными механизмами при церебральном травматическом повреждении. Впервые доказано, что количественное

содержание нейротрофического фактора головного мозга в остром периоде закрытой черепно-мозговой травмы может выступать маркером прогноза когнитивных и эмоциональных расстройств у больных с ушибами головного мозга и определять их способность к восстановлению в отдаленном периоде (патент на изобретение № 2470302 от 20.12.12 по заявке № 2011138802, соавтор Ю.В. Каракулова; приоритет изобретения от 10.12.14. №2014150140, соавтор Ю.В. Каракулова).

Интересным, с точки зрения новизны, стал также нейротрофомиметический эффект препарата церебролизин у пациентов в остром периоде ЧМТ. Об этом свидетельствует повышение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора сыворотки крови, что ассоциируется с улучшением когнитивных и эмоциональных функций как в остром, так и в отдаленном периоде.

Итоговым аспектом новизны является впервые представленная автором концепция формирования нейродинамических когнитивных и эмоциональных нарушений при ЧМТ легкой и средней степени тяжести в остром и отдаленном периодах, обусловленная нейрохимическим дисбалансом нейроиммунотрофических взаимодействий.

Исходя из всего сказанного выше, можно констатировать, что научная новизна исследования очевидна.

4. Оценка практической значимости. Работа носит практическую направленность. Обоснована необходимость проведения тестирования психовегетативных, когнитивных нарушений во взаимосвязи с исследованием серотонина, цитокинов и нейротрофических факторов периферической крови в острой стадии ЧМТ легкой и средней степени тяжести для предикции их развития в отдаленном периоде.

Доказано, что исследование качества жизни больных ушибом головного мозга легкой и средней степени тяжести в остром периоде по опроснику MOS SF-36 (рационализаторское предложение №2612 от 12.03.2013, соавторы Ю.В. Каракулова, О.А. Ерошина) способствует прогнозированию

негативной или позитивной установки самооценки физической и психической составляющей своего качества жизни в будущем.

Предложен метод прогнозирования развития когнитивных нарушений и депрессии в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы путем объективного определения количественного содержания мозгового нейротрофического фактора сыворотки крови. При содержании нейротрофического фактора мозга ниже 600 пг/мл имеется высокий риск развития лобной дисфункции в отдаленном периоде (Патент на изобретение № 2470302 от 20.12.12 по заявке № 2011138802, соавтор Ю.В. Каракулова). Содержание сывороточного мозгового нейротрофического фактора 300 пг/мл и менее в первые дни черепно-мозговой травмы является неблагоприятным прогнозом в последующем для развития депрессии (приоритет изобретения от 10.12.14. №2014150140, соавтор Ю.В.Каракулова).

Внедрен в практическую деятельность новый научно обоснованный подход к оценке эффективности препарата церебролизин у пациентов с ушибом головного мозга в остром периоде посредством изучения степени выраженности когнитивных, эмоционально-личностных нарушений, когнитивного дефицита и концентрации нейротрофических факторов сыворотки крови. Обоснована целесообразность его раннего включения в консервативную терапию пациентов в остром периоде ЧМТ для предупреждения депрессии и когнитивных расстройств отдаленного периода.

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс нейрохирургических отделений ГБУЗ ПК «ГКБ№1», ГБУЗ ПК «МСЧ №11», ГАУЗ «Брянская городская больница №1. Полученные в диссертационном исследовании результаты используются в лекционных курсах, на практических занятиях для студентов, врачей-интернов и ординаторов кафедр ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, на кафедре неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской

генетики ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России. Результаты исследования изложены в методических рекомендациях "Черепно-мозговая травма" (соавтор: Ю.В. Каракулова) и учебном пособии с грифом УМО "Закрытая черепно-мозговая травма" (соавторы: Ю.В. Каракулова, В.М. Ладейщиков) для студентов медицинских ВУЗ-ов.

Достоинством работы является владение автором практическими навыками и методами клинической неврологии. В связи с этим, полученные данные могут быть использованы для решения конкретных практических задач, а также стать основой для дальнейшего применения, предложенного автором, алгоритма обследования.

5. Оценка содержания диссертации, ее завершенность, публикации автора. Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 257 страниц машинописного текста; состоит из введения, обзора литературы, 8 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиография включает 345 источника, в том числе 148 отечественных и 197 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 77 таблицами, 102 рисунками, 8 клиническими примерами.

Автореферат в достаточном объеме отражает содержание диссертации, ее доказательную базу и выводы. Объем публикаций по теме диссертации достаточный и полностью отражает полученные результаты исследования. По теме диссертации опубликовано 49 работ, в том числе - 17 статей в научных журналах, которые включены в перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций. Получено 2 патента на изобретение, справка о приоритете изобретения, 1 рационализаторское предложение.

Подводя итог обсуждению материала диссертации Н.В.Селяниной, следует отметить, что достоверность результатов и сформулированных положений и выводов подтверждена достаточным объемом исследований, выполненных с привлечением современных методов диагностики и

подвергнутых корректной статистической обработке. Задачи исследования соответствуют теме работы и позволяют достичь поставленной цели. Выводы грамотно сформулированы, адекватны цели и задачам исследования и вытекают из полученных автором материалов. Тема диссертации «Патогенетические механизмы формирования очаговых и нейродинамических нарушений в остром и отдаленном периодах ушиба головного мозга» соответствует заявленной специальности 14.01.11 – «нервные болезни».

Существенных замечаний по работе нет.

При прочтении диссертации возникли следующие вопросы:

1. Можно ли считать церебролизин "донором" нейротрофинов, вследствие чего у пациентов, получавших этот препарат, после лечения было отмечено увеличение содержания мозгового нейротрофического фактора?
2. Каким образом была определена граница содержания нейротрофического фактора головного мозга (600пг/мл), относительно которой прогнозировалась когнитивная дисфункция в отдаленном периоде ЧМТ?
3. Имелась ли статистически значимая разница количественного содержания нейротрофических факторов, серотонина или цитокинов у пациентов с первичной и повторной ЧМТ?

Возникшие вопросы носят уточняющий характер, ни в коей мере не умаляют достоинства работы.

6. Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней».

Диссертация Селяниной Наталии Васильевны «Патогенетические механизмы формирования очаговых и нейродинамических нарушений в остром и отдаленном периодах ушиба головного мозга», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной, самостоятельно выполненной научно – квалификационной

работой, в которой выдвинута концепция, направленная на решение актуальной для неврологии научной проблемы формирования нейродинамических когнитивных и психовегетативных нарушений при ЧМТ легкой и средней степени тяжести в остром и отдаленном периодах, обусловленных молекулярным нейрохимическим дисбалансом нейроиммуотрофических взаимодействий.

Диссертация имеет существенное теоретическое и практическое значение для здравоохранения и соответствует требованиям, установленным п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой неврологии
ФДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский
государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Галина Николаевна Бельская

Воровского ул., 64, г. Челябинск,
Россия, 454092
Тел.: (351)232-73-71
Факс: (351) 232-74-82
kanc@chelsma.ru

Подпись д.м.н., профессора
Г.Н.Бельской заверяю.
Начальник отдела кадров
ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава
России



Татьяна Владимировна Казакова