

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента
Дмитренко Дианы Викторовны на диссертацию 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 (медицинские науки)**

Актуальность исследования

Черепно-мозговая травма и ее последствия являются одними из важнейших проблем здравоохранения с учетом высокой распространенности среди трудоспособного населения. Частота развития эпилепсии после ЧМТ по данным многочисленных исследований варьирует от 5 до 50%. Механизмы формирования посттравматического эпилептогенеза в настоящее время недостаточно изучены. Особая роль в патогенезе эпилептогенеза отводится NMDA - рецепторному комплексу и выявлению генетических предикторов посттравматической эпилепсии. Активация NMDA-рецепторов, помимо запуска процесса деполяризации клеточной мембраны, может рассматриваться и в качестве одного из механизмов нарушения нейропластичности. Нейротрофические факторы, включая нейрегулин-1 активируются после черепно-мозговой травмы и могут оказывать влияние на формирование структурных изменений вещества головного мозга и эпилептогенез. Сохраняются проблемы ранней диагностики эпилепсии, что приводит к дифференциально-диагностическим ошибкам в определении формы эпилепсии и соответственно к несвоевременной противоэпилептической терапии. Выявление лабораторных и генетических маркеров, дающих возможность оценки индивидуального риска развития посттравматической эпилепсии дает возможность расширения диагностических мероприятий и позволяет осуществлять персонализированный подход к терапии эпилептических приступов. Таким

образом, диссертационное исследование Газарян Лилит Мгеровны, посвященное изучению генетических предикторов посттравматической эпилепсии и изменению уровня циркулирующего нейротрофического фактора нейрегулина-1 является актуальным и современным.

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

Автором четко определены цель и задачи, реализованные в исследовании. Основные положения, выводы и рекомендации, сформулированные автором в диссертационной работе, научно обоснованы, последовательны и аргументированы. Теоретические и методические положения, а также практические рекомендации диссертационного исследования основываются на изучении трудов отечественных и зарубежных ученых, посвященных проблемам ранней диагностики посттравматической эпилепсии, а также роли носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов *GRIN1*, *GRIN2A* 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, а также принципы комплексности и системности. Обоснованность результатов, полученных соискателем, подтверждается согласованностью экспериментальных данных и теоретических положений. Обоснованность положений, выводов и рекомендаций не вызывают сомнения, так как логично вытекают из представленной работы, имеют высокую степень доказательности.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Впервые в клиническом исследовании изучена частота носительства ОНВ rs 1126442 гена *GRIN1*, rs 1969060 гена *GRIN2A* и изучение количественного содержания гуморального нейрегулина-1 у пациентов с посттравматической

и генетической эпилепсией. На основании обследования 207 человек автором доказана ассоциативная связь носительства гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A rs 1126442 гена *GRIN1* и гетерозиготного генотипа G/A rs 1969060 гена *GRIN2A*, а также определенного сочетания аллелей изучаемых генов с риском развития посттравматической эпилепсии. Автор показала, что определение гуморального нейрегулина-1 может служить дополнительным объективным дифференциальным критерием посттравматической и генетической эпилепсии. Автором выявлена обратная ассоциативная связь носительства гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A rs 1969060 гена *GRIN2A* с количественным содержанием нейрегулина-1 у пациентов с посттравматической эпилепсией. Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации обоснованы современными методами исследования и статистической обработки полученных данных.

Оценка практической значимости

Результаты диссертационного исследования Газарян Л.М внесли вклад в изучение патогенеза посттравматической эпилепсии.

Практическая ценность рецензируемой работы определяется возможностью внедрения результатов работы в практику амбулаторного и стационарного звена неврологической медицинской помощи, в работу невролога-эпилептолога, лабораторной службы. В диссертации обоснована необходимость комплексного обследования пациентов с эпилепсией с использованием генетического анализа и определения концентрации нейрегулина-1 сыворотки крови. На основании полученных результатов автором предложен алгоритм диагностики возможного развития посттравматической эпилепсии, систематизированы и дополнены дифференциально-диагностические критерии посттравматической и генетической эпилепсии.

Предложенный в работе способ прогнозирования риска развития эпилепсии после перенесенной черепно-мозговой травмы увеличивают диагностические и прогностические ресурсы практического невролога. Материалы диссертации могут быть использованы в учебной программе для подготовки студентов и ординаторов специальности «Неврология».

Оценка содержания работы

Диссертация построена традиционно, изложена на 185 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Работа иллюстрирована 52 таблицами и 38 рисунками. Автором проанализирован достаточный объем современных публикаций (132 отечественных и 88 зарубежных источников), посвященных патогенезу посттравматической эпилепсии, диагностическим возможностям, генетическим аспектам и роли нейротрофических факторов как модуляторов нейропластичности и возможного эпилептогенеза.

Проведено комплексное обследование пациентов, в том числе с использованием молекулярно-генетических методов исследования, иммуноферментного анализа. Автором использованы современные методы статистической обработки материала с использованием программ Statistica 10,0 и SNPstats.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 4 в журналах, входящих в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, которые полностью отражают результаты исследования. Результаты диссертационной работы обсуждены на конференциях различного, в том числе всероссийского уровня. Получено 2 патента на изобретение, 1 рационализаторское предложение.

Автореферат в достаточном объеме отражает содержание диссертации, её доказательную базу и выводы. Тема диссертации соответствует заявленной специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

Существенных замечаний по работе нет. Поставленные перед автором задачи решены полностью. При прочтении диссертации возникли следующие вопросы:

- 1) Чем вы объясните преобладание носительства гетерозиготного генотипа rs 1126442 гена *GRIN1* в группах с разными формами эпилепсии и ЧМТ без развития эпилепсии в сравнении с контрольной группой?
- 2) Какое клиническое значение для пациентов можно предполагать при ассоциативном носительстве аллелей G rs1126442 гена *GRIN1* и A rs 1969060 гена *GRIN2A*?
- 3) Чем обусловлена ассоциация носительства гомозиготного генотипа AA и гетерозиготного генотипа GA rs 196960 гена *GRIN2A* с развитием билатеральных тонико-клонических приступов?
- 4) Чем обусловлена выявленная ассоциация уровня нейрегулина-1 и гетерозиготного генотипа GA и гомозиготного генотипа AA rs 1969060 гена *GRIN2A*?

Заключение

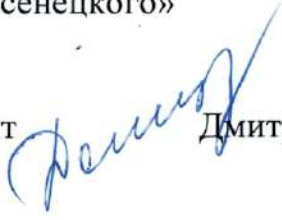
Диссертационная работа Лилит Мгеровны Газарян «Роль полиморфизмов генов NMDA-рецепторов и нейрегулина-1 в развитии посттравматической эпилепсии», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Селяниной Натальи Васильевны, при участии консультанта доктора медицинских наук, доцента Соснина Дмитрия Юрьевича, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи неврологии – определение

риска развития посттравматической эпилепсии, уточнение механизмов посттравматического эпилептогенеза.

По своей актуальности, представленным задачам, научной новизне, практической значимости, обоснованности выводов и достоверности полученных результатов работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.13 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Газарян Лилит Мгеровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

заведующая кафедрой медицинской генетики
и клинической нейрофизиологии
института постдипломного образования Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Красноярский государственный
медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, доцент

 Дмитренко Диана Викторовна

08.12.2021г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Телефон: +7 391 228-08-58

E-mail: mart2802@yandex.ru

Веб-сайт: <https://krasgmu.ru/>



Подпись д. м. н., доцента Дмитренко Д.В. заверяю