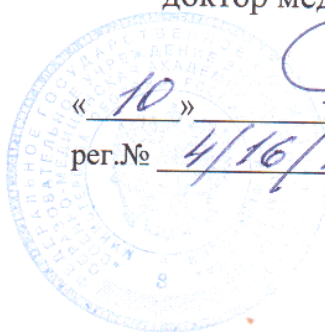


УТВЕРЖДАЮ
Заместитель начальника
Военно-медицинской академии
по научной работе
доктор медицинских наук доцент

Е.В. Ивченко

« 10 » 12 2021г.

рег.№ 4/16/1147



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Газарян Лилит Мгеровны «Роль полиморфизмов генов NMDA-рецепторов и нейрегулина-1 в развитии посттравматической эпилепсии», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 Неврология (медицинские науки).

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.

Диссертационное исследование Газарян Лилит Мгеровны посвящена важной для современной неврологии проблеме – поиску ассоциаций изучаемых маркеров (полиморфизмов генов *GRIN1* и *GRIN2A* и нейрегулина-1) с наличием и клиническими проявлениями посттравматической эпилепсии. Актуальность работы обусловлена высокой распространенностью черепно-мозговой травмы (ЧМТ) во всем мире, ростом числа тяжелых форм, в том числе сочетанной травмы, трудностями диагностики. Медико-социальное значение изучаемой проблемы определяет растущий процент последствий ЧМТ, приводящих к инвалидизации, в основном среди лиц трудоспособного возраста. Остается актуальным вопрос ранней объективной диагностики посттравматической эпилепсии и возможность дифференциальной диагностики с другими формами эпилепсии.

В настоящее время установлена генетическая природа многих форм эпилепсии, которая является полигенным заболеванием, однако данные о мутации генов, способствующих развитию посттравматической эпилепсии, отсутствуют. Известная роль в эпилептогенезе отводится NMDA-

рецепторному комплексу, в связи с чем представляется актуальным изучение мутаций генов - *GRIN1* и *GRIN2A*, кодирующих соответствующие субъединицы NMDA-комплекса. Также исследования последних лет позволяют предположить взаимосвязь NMDA-рецепторов с нейропептидом нейрогулином-1.

Выбранная тема, несомненно, актуальна, так как рассматриваемая в диссертации проблема направлена на усовершенствование диагностики и лечения пациентов с посттравматической эпилепсией.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертационная работа Газарян Л.М. представляет собой целенаправленное научное исследование, посвященное изучению роли полиморфизмов rs 1126442 гена *GRIN1*, rs 1969060 гена *GRIN2A* и нейротрофического фактора нейрогулина-1 в формировании посттравматической эпилепсии. Научная новизна работы обусловлена тем, что впервые проведено генотипирование полиморфизмов rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 гена *GRIN2A* и определение концентрации нейрогулина-1 сыворотки крови у пациентов с посттравматической и генетической эпилепсией. Впервые выявлены ассоциации определенных генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов генов *GRIN1* и *GRIN2A* с риском развития посттравматической эпилепсии. В работе показано, что уровень сывороточного нейрогулина-1 может служить дифференциальным диагностическим критерием посттравматической и генетической эпилепсии. Помимо этого, установлена ассоциация количественного содержания нейропептида нейрогулина-1 с субъединичным составом NMDA-рецепторов, что предполагает вероятность их взаимного участия в процессе эпилептогенеза. Научные приоритеты закреплены в виде двух патентов на изобретение РФ и рационализаторском предложении.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в доказанной ассоциации гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A rs 1126442 гена *GRIN1* и гетерозиготного генотипа G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* с риском развития эпилепсии в результате перенесенной черепно-мозговой травмы, а установленная ассоциативная связь нейрогулина-1 с гетерозиготным генотипом G/A и вариантным генотипом A/A rs 1969060 гена *GRIN2A* позволяет предположить участие данного нейротрофина в процессах эпилептогенеза.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в возможности расчета индекса индивидуального риска развития посттравматической эпилепсии после перенесенной церебральной травмы, основанной на результатах генотипирования. Автором обоснована необходимость определения сывороточного нейрогулина-1 у пациентов с эпилептическим синдромом после черепно-мозговой травмы с целью

дифференциальной диагностики посттравматической и генетической форм эпилепсии (Патент на изобретение "Способ дифференциальной диагностики посттравматической и идиопатической эпилепсии»).

Структура и содержание работы.

Диссертация написана и оформлена в традиционном стиле, изложена на 185 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложения.

Работа содержит 52 таблицы и иллюстрирована 38 рисунками. Библиографический указатель включает 220 источников, из них 132 отечественных, 88 иностранных авторов.

Во введении обосновывается актуальность, излагается цель и формулируются задачи исследования, его научная новизна, теоретическая и практическая значимость, отмечаются методы исследования, приводятся основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробации результатов, личный вклад автора в проведенное исследование. Исследование одобрено Комитетом по этике при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России.

Актуальность темы раскрыта, цель исследования сформулирована корректно, поставленные задачи соответствуют цели и полностью соотносятся с использованными методами обследования и полученными результатами. Изложенные в диссертации основные научные положения, выводы и практические рекомендации полностью обоснованы и соответствуют поставленным задачам. Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, использованием в работе современных методов обследования и адекватного задачам исследования статистического анализа.

В первой главе в соответствии с задачами исследования проводится обзор литературы и анализ современного состояния проблемы роли генетических факторов и нейротрофинов в формировании посттравматической эпилепсии.

Во второй главе диссертационного исследования приводится общая характеристика собственного материала и основных методов исследования.

В третьей главе излагаются результаты клинических исследований. У обследованных пациентов изучены и проанализированы результаты неврологического обследования, данные дополнительных методов исследований, характеристика когнитивного и эмоционального статусов.

В четвертой главе приводятся результаты количественного содержания нейрегулина-1 сыворотки крови у пациентов с посттравматической эпилепсией.

В пятой главе раскрываются результаты генетического исследования пациентов с посттравматической эпилепсией.

В заключении приводится обсуждение полученных результатов, алгоритм ранней диагностики посттравматической эпилепсии, дифференциальной диагностики посттравматической и генетической эпилепсии.

Работа содержит решение всех поставленных задач исследования. Последовательность изложения материала является логичной, а само изложение – грамотным и понятным; приводимые таблицы и иллюстрации в необходимой мере поясняют изложение. Список литературы достаточно полно отражает тематику проведенного исследования.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 4 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Имеются 2 патента на изобретение и рационализаторское предложение.

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на конференциях регионального («Молодая наука – практическому здравоохранению», г. Пермь, 2017 и 2019гг., «Научная сессия ПГМУ», г. Пермь, 2018г.), всероссийского («Неврологические чтения в Перми», г. Пермь, 2017 и 2018, 2019, 2020гг., II-м Всероссийском съезде неврологов и психиатров, г. Нижний Новгород, 2018г., V-й Всероссийской (с международным участием) научно-практической конференции «Бехтеревские чтения - 2019», г. Казань, 2019г.) уровней.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Основные положения диссертационного исследования рекомендуется использовать в работе Пермского консультативно-диагностического центра неврологии и эпилепсии «Эпицентр» (ООО ЕС «Медиум») и в ГБУЗ ПК «Пермский краевой клинический госпиталь для ветеранов войн». Результаты диссертационной работы рекомендуется использовать в учебном процессе на кафедре неврологии и медицинской генетики и кафедре факультетской терапии №2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России при проведении практических занятий со студентами лечебного, медико-профилактического и педиатрического факультетов, а также ординаторами.

Практические рекомендации, предложенные автором, целесообразно применять в отделениях неврологического и нейрохирургического профиля,

в лечебных учреждениях, оказывающих медицинскую помощь данной категории пациентов, а также врачами-неврологами на амбулаторном этапе.

Замечания к работе.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Газарян Л.М. нет. В тексте диссертации имеются отдельные неточности и стилистические погрешности.

В ходе анализа диссертации возникли вопросы, которые имеют дискуссионный характер и не снижают практического значения диссертационного исследования:

1) Вами выделена группа пациентов с генетическими формами эпилепсии. Уточните пожалуйста какие именно формы эпилепсии вошли в данную группу. Является ли носительство гетерозиготного генотипа G/A rs 1126442 гена *GRIN1* и гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* универсальным признаком увеличивающим риск развития генетической эпилепсии?

2) Вами выделена группа пациентов с посттравматической эпилепсией, а также разделены травмы по степени тяжести. Были включены в группу с легкой черепно-мозговой травмой пациенты с сотрясением головного мозга? По вашему мнению сотрясение головного мозга является этиологическим фактором посттравматической эпилепсии?

3) В предоставленной работе, в соответствии с практическими рекомендациями, предложен алгоритм диагностики для определения нозологической принадлежности при наличии впервые возникшего эпилептического припадка после перенесенной черепно-мозговой травмы любой степени тяжести. Является ли однократный эпилептический приступ после черепно-мозговой травмы основанием для вынесения диагноза эпилепсия и начала противосудорожной терапии?

Заключение.

Диссертация Газарян Лилит Мгеровны на тему «Роль полиморфизмов генов NMDA-рецепторов и нейрегулина-1 в развитии посттравматической эпилепсии», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 Неврология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача, имеющая важное научно-практическое значение для развития неврологии, – углублению знаний о патогенезе и дифференциальной диагностике посттравматической эпилепсии.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов

диссертация Газарян Лилит Мгеровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.24 Неврология (медицинские науки).

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, протокол заседания №18 от 03 декабря 2021 г.

Начальник кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, доктор медицинских наук профессор

Литвиненко Игорь Вячеславович

Подпись заверяю.

Врио начальника отдела организации работы и контроля научно-исследовательских работ

И. Садов

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6, лит. Ж.
 Телефон/факс: 8 (812) 292-32-01 / 8 (812) 542-62-28
 Официальный сайт: <https://www.vmeda.mil.ru>
 Электронная почта: vmeda-nio@mil.ru