

“УТВЕРЖДАЮ”



ВРИО директора
ФГБУН Института
физиологии им. И.П. Павлова РАН
д.б.н. Т.Р. Мошонкина

3.09.2018

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию

Витика Алексея Александровича « Закономерности изменений уровней нейроспецифических белков и биоэлектрической активности головного мозга в остром периоде черепно-мозговой травмы и способы их коррекции (экспериментально-клиническое исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Диссертационная работа А.А. Витика посвящена изучению нарушений биоэлектрической активности мозга и экспрессии нейроспецифических белков и при черепно-мозговых травмах, а также разработке и апробированию патогенетически-обоснованных способов коррекции травматических повреждений мозга в экспериментальных моделях и в клинике.

Актуальность темы исследования. Изучение патологических изменений деятельности мозга, вызванных неблагоприятными воздействиями, в том числе и травматическими поражениями, представляет собой одну из наиболее актуальных проблем патологической физиологии и неврологии. Черепно-мозговые травмы приводят к нарушениям мозгового кровообращения, повреждению и гибели нейронов, неврологическому и когнитивному дефициту и другим негативным последствиям. При этом согласно современным представлениям одним из ведущих факторов структурно-функционального повреждения являются стойкие нарушения внутриклеточных биоэнергетических процессов нейронов, коррекция которых с помощью направленных фармакологических воздействий откроет новые перспективы для нейропротекции и терапии. Диссертация А.А. Витика посвящена исследованию этих фундаментальных вопросов, а также направлена на решение остро стоящих практических задач, связанных с разработкой новых методов диагностики, прогностических критериев и терапевтических стратегий в клинике травматических повреждений мозга. Поэтому диссертация А.А. Витика, вне всякого сомнения, актуальна и значима.

Связь с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства.

Процветание государства и, в первую очередь, успешное развитие его экономики невозможно без сохранения здоровья граждан, поэтому среди приоритетных направлений соответствующих отраслей наук – физиологии и медицины, центральное место занимает проблема борьбы с распространенными заболеваниями. По данным Министерства здравоохранения травматические поражения мозга являются одной из основных причин смертности и инвалидизации лиц трудоспособного возраста в Российской Федерации. Для решения этой проблемы необходимо создание эффективных средств диагностики, прогнозирования и лечения негативных последствий черепно-мозговых травм, что невозможно без понимания ключевых процессов патогенеза. Диссертационное исследование А.А. Витика продемонстрировало, что характерные сдвиги биоэлектрической активности мозга и уровень нейроспецифических белков NSE и S100 β в плазме крови отражают тяжесть течения патологических процессов при травматическом повреждении мозга, а введение АТФ оказывает выраженный терапевтический эффект. Таким образом, диссертационное исследование А.А. Витика формирует научные основы для разработки новых диагностических и терапевтических технологий, соответствующих нескольким направлениям Перечня критических технологий РФ – Биомедицинские и ветеринарные технологии, протеомные и постгеномные технологии, а также технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В работе А.А. Витика впервые показано, что компрессионное повреждение головного мозга в модели у крыс сопровождается характерными нарушениями спонтанной биоэлектрической активности (уровня постоянного потенциала) и стойким повышением периферического уровня нейроспецифических белков, коррелирующими со степенью повреждения нервной ткани. Аналогичные нарушения обнаружены А.А. Витиком у пациентов в остром периоде после черепно-мозговой травмы. Кроме того, в диссертации А.А. Витика впервые экспериментально и клинически доказана эффективность и целесообразность применения АТФ в составе комплексной нейропротекторной терапии черепно-мозговой травмы и в предоперационной подготовке у пациентов с заболеваниями и повреждениями головного мозга. На основе проведенных исследований предложены и валидизированы новые показатели для экспресс-диагностики выраженности повреждений мозга и неврологического дефицита, основанные на анализе уровней белков NSE и S100 в плазме крови и негативных отклонениях уровня постоянного потенциала.

Значимость полученных соискателем результатов для науки и практической

деятельности. Как уже отмечалось выше, теоретическая значимость работы А.А. Витика связана с расширением современных представлений о механизмах патогенеза травматических поражений мозга и, в частности, о патогенетической роли формирования патологического деполяризационного очага в области компрессии головного мозга, а также вовлечении в эти процессы белков NSE и S100. Высокая практическая ценность работы очевидна: предложены новые критерии оценки степени морфологического и неврологического повреждения мозга, удобные для применения как в клинике, так и в эксперименте; доказана их валидность и высокая информативность. Помимо этого, экспериментально обоснована целесообразность и эффективность применения АТФ в качестве превентивного и терапевтического нейропротекторного средства. Получен успешный опыт его применения при черепно-мозговых травмах. Результаты работы А.А. Витика уже успешно транслированы в практическую медицину.

Рекомендации по использованию результатов. Целесообразно использовать материалы, представленные в диссертации, в практической медицине и здравоохранении, а также в образовательных и исследовательских целях. В том числе при чтении курсов лекций по физиологии, патофизиологии, неврологии в высших учебных заведениях биологического и медицинского профиля, а также учитывать при проведении научно-исследовательской работы в НИИ общей патологии и патофизиологии, НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, НИИ фармакологии им. В.В. Закусова. Рекомендуется продолжить и развить исследования А.А. Витика в коллективах, изучающих механизмы повреждения мозга и способы их коррекции, в частности - ФГБУН Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины» (Новосибирск), в ФГБНУ "Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН" (Москва) в ФГБНУ "Научный центр неврологии" (Москва), в Лаборатории функциональной морфохимии, в Нейронаучном центре Института биологии и биомедицины Нижегородского государственного университета имени Н.И. Лобачевского.

Структура и содержание работы. Диссертация хорошо и логично структурирована, состоит из введения, обзора литературы (глава 1), материалов и методов (глава 2), экспериментальных и клинических результатов с обсуждением (главы 3 и 4), общего заключения (глава 5), выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 132 страницах печатного текста, иллюстрирована 25 рисунками, 4 таблицами. Список литературы включает 70 русскоязычных и 225 иностранных источников. Материал диссертации изложен ясно, хорошим грамотным языком. По объему соотношение разделов в диссертации сбалансировано.

Во Введении приводятся официальные статистические сведения о распространенности травматических патологий мозга, их высоком вкладе в потерю трудоспособности, инвалидизацию и смертность населения РФ, описываются объективные проблемы диагностики и лечения негативных последствий травм мозга в клинике, что убедительно свидетельствует об актуальности темы исследования и недостаточности ее разработанности. Исходя из этого формулируются цель и задачи работы, а также положения, выносимые на защиту. Введение также содержит прочие необходимые подразделы, включая описание научной новизны, теоретической и практической значимости, краткое описание методологии и личного вклада автора, степени апробации и внедрения.

Обзор литературы посвящен изложению теоретических основ и предпосылок диссертационного исследования. Приведены современные сведения о ключевой роли ишемических процессов в реализации повреждающих эффектов травматических воздействий на мозг, нарушениях энергетического метаболизма при повреждении нейронов мозга. Детально описаны изменения различных параметров биоэлектрической активности головного мозга при развитии патогенетического процесса, в том числе ишемического и гипоксического генеза. Обосновывается использование регистрации уровня постоянного потенциала в качестве интегрального и наиболее информативного показателя оценки степени повреждения и прогнозирования исходов. Особое внимание уделено проблеме поиска специфических маркеров различных патологических состояний мозга и рассмотрению нейроспецифических белков NSE и S100 β , которые судя по накопленным в литературе сведениям можно предположительно считать наиболее перспективными в отношении диагностического и прогностического потенциала. Обзор завершается главой о современных нейропротекторных терапевтических стратегиях при черепно-мозговых травмах, с теоретически обоснованием преимуществ и перспективности такой новой стратегии как применение агонистов аденозиновых рецепторов, активно влияющих на все звенья патологического ишемического каскада. При чтении Обзора литературы становится очевидным, что автор обладает глубочайшими и обширными знаниями круга проблем и литературы по избранной тематике. Кроме того, следует отметить, что Обзор литературы производит прекрасное впечатление, ознакомление с ним позволяет читателю полностью сориентироваться в проблеме и четко понять, что диссертационная работа состоит из трех принципиальных блоков: выявление валидных биоэлектрических коррелятов степени повреждения ткани мозга по уровню постоянного потенциала, диагностически-прогностическая значимость нейроспецифических белков плазмы крови, нейропротективная эффективность АТФ.

Глава Материалы и методы содержит подробное описание комплекса экспериментальных и клинических подходов, включающих описание объектов исследования (крыс, клинических групп пациентов) модель локального компрессионного повреждения мозга на крысах, хирургические и электрофизиологические методы (имплантация эпидуральных электродов и регистрация спонтанной биоэлектрической активности), гистологические процедуры и методы анализа гистопатологических нарушений, критерии включения и исключения пациентов, обоснование протоколов введения АТФ, обширный спектр методов клинического обследования. Значительная часть данной главы посвящена анализу и систематизации пациентов, участвующих в исследовании, по этиологии, степени повреждений, локализации очага. Описанию экспериментальных процедур уделено меньше внимания, поэтому остается ряд вопросов. Недостает информации, какие срезы мозга крыс использовались (судя по всему, парафиновые фронтальные), также не указаны стереотаксические координаты где производили компрессию, размещали электроды, на каких уровнях от брегмы делали срезы? Кроме того, следует учитывать, что окраска гематоксилином-эозином, как и большинство гистологических окрасок не считается достоверным способом визуализации именно нейронов, поскольку окрашивает и глию. В целом следует подчеркнуть, что богатый арсенал разнообразных методов, а также сочетание экспериментального подхода и клинического анализа, примененного автором, производит большое впечатление и свидетельствует о том, что работа выполнена на высоком методическом уровне.

Описание результатов работы автор разделил на 2 раздела – экспериментальные данные и их обсуждение (глава 3) и анализ клинических данных (глава 4). В главе 3 подробно изложены полученные автором экспериментальные данные. В частности, детально охарактеризована морфологическая картина повреждения неокортекса крыс в модели локального компрессионного повреждения мозга. Зарегистрировано повышение уровней нейроспецифических белков NSE и S100 у крыс через 1, 3, 5 суток после локального компрессионного повреждения головного мозга, причем этот эффект в значительной степени (ни не полностью) нивелировался при превентивном внутрибрюшинном введении АТФ. Аналогичный эффект наблюдался на электрофизиологическом уровне – в группе травмированных крыс описаны характерные негативные сдвиги уровня постоянного потенциала, прогрессирующие к 3х суточному сроку и максимальные в зоне компрессии. Введение АТФ также оказывало значительное превентивное действие. Установлена высокая корреляция между степенью электронегативных сдвигов уровня потенциала и концентрацией нейроспецифических белков в плазме после моделирования локального компрессионного повреждения.

Глава 4 посвящена описанию клинических данных. Показано, что продолжительная инфузия АТФ в остром травматическом периоде сопровождалась регрессом патологической неврологической симптоматики и значительно меньшей (в 2 раза) летальностью пациентов. Параллельно с этим терапия АТФ нивелировала повышение уровней нейроспецифических белков, наблюдаемое в посттравматический период у пациентов, не получавших АТФ. Была установлена высокая прямая зависимость уровня нейроспецифических белков в плазме от тяжести состояния пациентов в первые сутки после ЧМТ, что подтвердило валидность данного показателя в качестве маркера диагностики.

В целом результаты изложены очень детально и хорошо проиллюстрированы графиками, микрофотографиями (гистология) и таблицами. Анализ результатов осуществлялся непосредственно по ходу их изложения, с привлечением фактов, описанных в современной литературе.

Завершается основной текст диссертации общим заключением (глава 5), в краткой форме резюмирующим все содержание работы. На наш взгляд, это избыточно, поскольку основной текст ясный, логичный и хорошо структурированный, с локальными обобщениями. Общее заключение содержит также концептуальную схему.

После общего заключения следуют выводы и практические рекомендации, намечающие прикладные перспективы применения полученных сведений. Выводы сформулированы очень конкретно, полностью обоснованы полученными данными, достоверность которых не вызывает сомнений.

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Анализ содержания автореферата показывает, что он соответствует содержанию диссертации.

Замечаний по диссертационной работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация А.А. Витика на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является выполненной на высоком уровне научно-квалификационной работой, восполняющей пробел в понимании патогенетических механизмов травматического повреждения головного мозга, что имеет важное значение для практической медицины, поскольку открывает новые возможности для разработки эффективных подходов к лечению черепно-мозговых травм. На этом основании можно заключить, что диссертация А.А. Витика соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации РФ от 24 сентября 2013 г. N 842 г.), предъявляемым к кандидатской

диссертациям, и а ее автор достоин присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв на диссертацию обсужден на межлабораторном заседании лабораторий регуляции функций нейронов мозга, физиологии движения, генетики ВНД, нейрогенетики 30.08.2018 (протокол №5).

Ведущий научный сотрудник
лаборатории регуляции функций нейронов мозга
доктор биологических наук
(812)328-07-01
tyulkovae@infran.ru
наб. Макарова, д.6, Санкт-Петербург



Е.И. Тюлькова

