УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе и инновационному развитию ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент
_____ Ткаченко П.В.
«_03_» _____июня_____ 2019 год

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования« Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация Дюкарева Владимира Владимировича «Иммунологические нарушения при черепно-мозговой травме и их прогностическая информативность» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология выполнена на кафедре клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Дюкарев В.В. в 2012 году с отличием окончил ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерациипо специальности «лечебное дело». С 2012по 2014 год обучался в клинической ординатуре ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «нейрохирургия».

С 2014 года по настоящее время работает врачом-нейрохирургом нейрохирургического отделения БМУ Курская областная клиническая больница.

С 2015 года проходил обучение в качестве заочного аспиранта на кафедре клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 103 выдана ФГБОУ ВО "Курский государственный медицинский университет" Министерство здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Юдина Светлана Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кравчук Александр Дмитриевич–доктор медицинских наук, профессор кафедры нейрохирургии с курсами нейронаук ФГАУ «НМИЦ Нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, заведующий 9 нейрохирургическим отделением.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования. Среди травматических повреждений, характеризующихся высокой летальностью и инвалидизацией, наибольший процент приходится на черепно-мозговую травму (ЧМТ). В последние годы установлено, что исход ЧМТ во многом определяется не только первичным повреждением головного мозга, но и развитием вторичных реакций, среди которых иммунной дисрегуляции отводится ключевая роль. Воспаление, развивающееся в тканях ЦНС, имеет отличительные особенности, так как мозг является «иммунологически привилегированным органом», гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) которого ограничивает контакт с иммунокомпетентными клетками и гуморальными веществами. Возникающие нарушения в иммунной системе при ЧМТ являются, с одной стороны, проявлением защитной реакции организма, а с другой – формированием специфического иммунного ответа на чужеродную ткань головного мозга. Одним из факторов развития воспалительного процесса, индуцированного травмой, является иммунная дисфункция, а ее главными регуляторами про- и противовоспалительные цитокины, секретируемые резидентными нейронными и глиальными клетками мозга, а также рекрутированными к очагу воспаления клетками иммунной системы вследствие нарушения ГЭБ.

В последние годы показана важная роль врожденного иммунитета в развитии воспаления, одним из механизмов которого является продукция противомикробных пептидов (ПМП), выполняющих роль медиаторов воспаления и обладающих, наряду с антимикробным действием, способностью участвовать во врожденных и адаптивных иммунных реакциях. При этом особого внимания заслуживают α-дефензины, основным источником которых являются нейтрофилы, осуществляющие первыми миграцию в ткани при воспалении. Показано, что уровень α-дефензинов может быть надежным маркером активации нейтрофилов, а эти пептиды более длительно сохраняются в плазме крови и тканях за счет их способности сорбироваться на различных белках и клетках после гибели короткоживущих нейтрофилов. Наряду с этим, α-дефензины влияют на продукцию ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10, дисбаланс которых на системном и локальном уровнях также является одним из основных патогенетических механизмов ЧМТ. Вместе с тем, роль цитокинов в тяжести

течения и исходов ЧМТ не определена, а немногочисленные сведения, приводимые в литературе, весьма противоречивы. Кроме этого, в литературе практически отсутствуют данные о взаимодействии противомикробных пептидов и цитокинов в развитии нейровоспалительного процесса при травматической болезни головного мозга. С учетом изложенного, комплексный поход в исследовании цитокинового профиля и факторов врожденного иммунитета – противомикробных пептидов на системном и локальном уровнях представляется важным вкладом в изучении роли иммунных механизмов в патогенезе травматической болезни головного мозга и разработки критериев прогнозирования ее течения и исходов.

На основании этого была определена цель работы, заключавшаяся в разработке информативных прогностических критериев течения и исходов тяжелой черепно-мозговой травмы на основании оценки состояния цитокинового профиля и противомикробных пептидов на системном и локальном уровнях.

Материалы диссертации существенно расширяют представления о роли иммунных механизмов в развитии нейровоспалительного процесса при тяжелой ЧМТ и, в частности, про- и противовоспалительных цитокинов, α-дефензинов на системном и локальном уровнях. Автору удалось выделить ряд информативных иммунологических показателей, коррелирующих с клиническими признаками тяжести течения ЧМТ и на основании этого разработать иммунологические критерии прогнозирования течения и исходов тяжелой ЧМТ.

Работа В.В. Дюкарева является законченным научно-квалификационным трудом на актуальную тему, в котором на основании выполненных автором исследований решена важная в научно-практическом отношении научная задача - выявление высокоинформативных иммунологических критериев прогноза тяжести течения и исходов тяжелой ЧМТ, что имеет существенное значение для практического здравоохранения, в частности, нейрохирургии, и вносит вклад в развитие клинической иммунологии как научной дисциплины.

Научная новизна работы.

В работе впервые у пациентов с тяжелой ЧМТ в динамике проведена сравнительная оценка спектра цитокинов и противомикробных пептидов (α-дефензинов) на системном (в периферической крови) и локальном (цереброспинальной жидкости) уровнях. Более выраженные изменения исследуемых показателей выявлены на локальном уровне – в цереброспинальной жидкости. Определена значимость исследования ликворной концентрации α-дефензинов, ИЛ-8 и ИЛ-10, коррелирующей с тяжестью исходов тяжелой ЧМТ. Разработаны иммунологические критерии прогнозирования течения и исходов тяжелой ЧМТ.

Научно-практическая значимость работы определяется расширением существующих представлений о развитии и прогрессировании воспалительного процесса при травматической болезни головного мозга. В

результате проведенного исследования на основании определения содержания α-дефензинов и цитокинов (ИЛ-8 и ИЛ-10) в периферической крови и цереброспинальной жидкости пациентов с тяжелой ЧМТ разработаны информативные иммунологические критерии прогнозирования тяжести течения и исходов ЧМТ, позволяющие своевременно диагностировать развитие осложнений и назначать адекватное лечение.

Личное участие соискателя ученой степени в получении результатов, изложенных в диссертации. Автором были самостоятельно выполнены все этапы по подготовке диссертации: выбор направления исследования диссертационной работы, анализ и обобщение литературных источников, разработка дизайна исследования, определение цели и задач, подбор адекватных методов для решения поставленных задач, лично проводился подбор и осуществлялось лечение пациентов, забор периферической крови и ликвора для лабораторных исследований, внесение полученной информации в специально разработанные электронные таблицы и статистическая обработка данных с последующей интерпретацией и формулированием выводов. Автор лично участвовал в подготовке всех публикаций по выполненной работе, в апробации результатов исследования, а также лично написал и оформил данную рукопись.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций.

Научные положения, описанные данные, выводы и рекомендации, сформулированные в работе, базируются на обследовании в динамике 105 пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, а также исследовании цитокинового статуса и α-дефензинов (HNP_{1-3}) в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости в первые и седьмые сутки после травмы. Дизайн исследования включал клиническую оценку неврологического статуса пациентов, включая компьютерную томографию головного мозга.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации основаны на результатах собственных исследований и отражают решение поставленных задач и достижение цели диссертации. Математическая обработка проведена с использованием корректно подобранных статистических критериев и находит отражение в информативных рисунках и таблицах.

Результаты полученных данных в процессе выполнения работы отражены в первичной документации (истории болезни, протоколы исследований иммунологических показателей, разработочные таблицы, базы данных).

Все это свидетельствует о высокой степени достоверности результатов проведённых исследований и обоснованности сформулированных научных положений, выводов и рекомендаций.

Внедрение результатов диссертации в практику. Результаты диссертационной работы внедрены в практику лечебной работы отделения

нейрохирургии БМУ Курской областной клинической больницы, а также в научный и учебный процесс кафедр неврологии и нейрохирургии, клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии КГМУ.

Полнота опубликования в печати. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Материалы печатных работ в полной мере раскрывают содержание диссертации.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях студентов и молодых ученых (г. Курск, 2016, 2018; г. Москва, 2017), межрегиональных научно-практических конференциях с международным участием (г, Курск, 2018, г. Смоленск, 2018, г. Воронеж, 2019). Апробация диссертации состоялась на заседании кафедр клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, неврологии и нейрохирургии, хирургических болезней №1 КГМУ 31 мая 2019 года, протокол № 21.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Соответствие специальности. Основные научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, а именно области исследований: «Фундаментальные исследования, посвященные изучению строения, функционирования иммунной системы и механизмов иммунной защиты». Изучение патогенеза иммунозависимых заболеваний (иммунодефицитных состояний, аллергической и аутоиммунной патологии). Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики аллергических и иммунопатологических процессов.

С учетом спектра рассматриваемых в работе вопросов, основных методов решения поставленных задач, характера научной интерпретации полученных данных и сформулированных выводов и рекомендаций, работа полностью соответствует специальностям 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Заключение

Диссертация Дюкарева Владимира Владимировича «Иммунологические нарушения при черепно-мозговой травме и их прогностическая информативность», является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертация соответствует требованиям п. 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Дюкарева Владимира Владимировича «Иммунологические нарушения при черепно-мозговой травме и их

прогностическая информативность» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология с введением докторов наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология и 14.01.18 – нейрохирургия

Заключение принято на заседании кафедр клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, неврологии и нейрохирургии, хирургических болезней №1 ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 14 человек, из них – докторов наук 6 (по специальности – 3), кандидатов наук – 6 (по специальности – 5). Результаты голосования: «за» – 14 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет.

Протокол № 21от «31 мая » 2019 года.

Председатель:

Доцент кафедры клинической иммунологии,
аллергологии и фтизиопульмонологии
ФГБОУ ВО КГМУ Министерства здравоохранения
Российской Федерации.
кандидат медицинских наук, доцент М.Ю. Коршикова

Подпись кандидата медицинских наук, доцента кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии Коршиковой М.Ю. заверяю:

«03» июня 2019г.

ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,
д.б.н., доцент
профессор кафедры микробиологии,
вирусологии, иммунологии О.А. Медведева

Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3
Тел. 8(4712) 58-81-41
Факс 8(4712) 56-73-99, 58-81-37
e-mail: kurskmed@mail.ru