

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
**ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА**

УТВЕРЖДАЮ

**Проректор по научной деятельности
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова**

**Минздрава России
д.м.н., профессор В.Н. Николенко**



11 июля 2015 года

ОТЗЫВ

ведущей организации ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Ульянова Владимира Юрьевича на тему: «Патогенетические и саногенетические механизмы гомеостаза в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Актуальность темы диссертационной работы

Согласно современным представлениям о механизмах повреждения спинного мозга, основу патогенеза травматической болезни составляет первичная и вторичная

альтерация нервной ткани. В процессе первичной альтерации вещества спинного мозга происходит высвобождение в системный кровоток биологически активных веществ и клеточного детрита, обуславливающих возникновение вторичных нарушений функций внутренних органов, ранним проявлением которых является локальная (органная) воспалительная реакция. Эта реакция, на фоне угнетения механизмов локальной неспецифической резистентности, приводит к формированию локусов инфекции и развитию синдрома системного воспалительного ответа. Это вызывает повреждение клеточных мембран и проникновение биологически активных метаболитов во внутриклеточный сектор жизненно важных органов, сопровождаясь нарушением внутриклеточного обмена. Менее изученными являются саногенетические механизмы травматической болезни спинного мозга. Именно они определяют развитие синдрома компенсаторного противовоспалительного ответа, направленного на обеспечение жизнедеятельности организма, пострадавшего в новых экстремальных условиях патологического гомеостаза. В современной литературе описаны лишь отдельные компоненты саногенетических реакций, такие как выработка противовоспалительных цитокинов, активация процессов антиоксидантной защиты, усиление продукции секреторного иммуноглобулина А, элиминация локусов инфекции. До настоящего времени остаются невыясненными особенности адаптивных и дезадаптивных реакций, ассоциированных с процессами дегенерации и регенерации нервной ткани и синдромом смешанного антагонистического ответа, определяющих тяжесть полученной травмы и ее исход. Недостаточная изученность этого вопроса препятствует разработке научно обоснованных углубленных методов диагностики, хирургического лечения, комплексной интенсивной терапии и ранней реабилитации пациентов с осложненными травмами шейного отдела позвоночника в остром и раннем периодах.

В связи с этим автором была поставлена цель определить ключевые патогенетические и саногенетические звенья формирования травматической болезни спинного мозга на основании интегративных показателей дегенерации и регенерации нервной ткани, органной (легочной) и системной воспалительной реакций, а также обосновать индивидуализированный выбор методов лечения конкретного пациента. Приведенные выше сведения свидетельствуют об актуальности темы диссертационного исследования В.Ю. Ульянова и практической востребованности его результатов.

Связь диссертационной работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа В.Ю. Ульянова выполнена в соответствии с планом НИР ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России (Приказ Минздравсоцразвития РФ №257 от 20.05.2009 г. «О перечне научно-исследовательских работ, выполняемых федеральными государственными учреждениями науки и образования, подведомственными Минздравсоцразвития РФ) в рамках комплексной научно-исследовательской темы «Разработка методов профилактики, диагностики, лечения травм и заболеваний позвоночника, спинного мозга, периферической нервной системы» (государственный регистрационный номер 01201168616).

Новизна исследования, обоснованность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В.Ю. Ульяновым получены принципиально новые сведения о роли нейроспецифических белков в механизмах индивидуальной реактивности нервной ткани в ответ на травматическое повреждение спинного мозга. Им впервые описана роль изменений бронхиального и альвеолярного эпителия, микробного пейзажа и механизмов пленкообразования в развитии органной (легочной) воспалительной реакции при травматической болезни спинного мозга.

Автором выявлено наличие взаимосвязи между процессами ремоделирования нервной ткани, органной (легочной) воспалительной реакции и синдрома смешанного антагонистического ответа, совокупность которых определяет тяжесть течения и исход травматической болезни спинного мозга.

На основании определения концентраций нейроспецифических белков, маркеров межклеточного матрикса, про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови разработаны оригинальные критерии (коэффициенты) повреждения и восстановления нервной ткани, поправочный коэффициент смешанного антагонистического ответа.

Автором предложен метод комплексной оценки суммарного показателя состояния нервной ткани, характеризующий выраженность и направленность патогенетических и саногенетических механизмов гомеостаза при травматической болезни спинного мозга. Суммарный показатель состояния нервной ткани, определяемый в динамике посттравматического периода, регламентирует выбор метода лечения пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Результаты проведенного В.Ю. Ульяновым исследования расширяют представления о ключевых звеньях патогенеза и саногенеза травматической болезни

спинного мозга, развивающихся в остром и раннем периодах у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника.

Установлено, что выраженность первичных и вторичных изменений в веществе спинного мозга в посттравматическом периоде коррелирует с изменениями содержания нейроспецифических белков, маркеров межклеточного матрикса, про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

Показано, что основными закономерностями клеточной дегенерации нервной ткани в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга являются количественные и хронометрические изменения содержания нейроспецифических цитоплазматических белков нейрональной и глиальной локализации. Они характеризуются увеличением в сыворотке крови концентраций фосфорилированного нейрофиламента - Н на 1-4-е сутки, сохраняющимся на протяжении всего исследуемого периода; белка S-100 – на 7-е сутки с последующим снижением; основного белка миелина – на 1-4-е и 14-е сутки и аутоантител к миелин-ассоциированному гликопротеину с 14-х суток.

Саногенетическое звено реституции спинного мозга в остром и раннем периодах травматической болезни проявляется внутриклеточной регенерацией нервной ткани под влиянием повышения содержания в сыворотке крови нейротрофических факторов: цилиарного нейротрофического фактора, нейротрофина-4/5 на 1-4-е и 14-е сутки, нейротрофина-3 – во все периоды наблюдения. Состояние гемато-спинномозгового барьера при травматической болезни характеризуется изменениями структуры его белковых компонентов и сопровождается повышением уровней содержания в сыворотке маркеров межклеточного матрикса – матриксной металлопротеиназы-2, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 на 14-е сутки и матриксной металлопротеиназы-9 - на 21-е сутки.

Выявлено, что органная (легочная) воспалительная реакция, развивающаяся в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга, сопровождается реактивными изменениями бронхиального и альвеолярного эпителия, формированием локуса инфекции в трахео-бронхиальном дереве. Активация воспалительной реакции в легких проявляется повышением количества нейтрофильных лейкоцитов в бронхиальном секрете на 7-14-е сутки, увеличением содержания муцинового антигена 3GE5 на 14-е сутки и сурфактантного белка D – на 1-14-е сутки, выделением из респираторных субстратов условно-патогенных микроорганизмов в клинически значимых концентрациях;

купирование последней – повышением количества альвеолярных макрофагов, снижением содержания муцинового антигена 3GE5 и сурфактантного белка D на 21-30-е сутки и санацией локуса инфекции в трахеобронхиальном дереве.

Показано, что при осложненных повреждениях шейного отдела позвоночника основу патологического гомеостаза в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга составляют динамические системные изменения баланса иммунологического, перекисно-антиоксидантного, метаболического и гемостатического звеньев гомеостаза.

Важное прикладное значение имеют предложенные автором способы оценки степени дегенерации в процессе ремоделирования нервной ткани (патент на изобретение РФ № 2484476), регенерации нервной ткани (патент на изобретение РФ № 2480764), ремоделирования нервной ткани (патент на изобретение РФ № 2474821); способы прогнозирования развития бронхолегочных осложнений (патенты на изобретения РФ № 2456609, № 2398229), оценки активности воспалительного процесса (патент на изобретение РФ № 2535026); способ оценки функционального состояния спинальных мотонейронов при электростимуляции спинного мозга (патент на изобретение РФ № 2490643); способ лечения больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника (патент на изобретение РФ № 2475199). Способы оценки степени дегенерации и регенерации нервной ткани в процессе ее ремоделирования легли в основу оригинальной программы для ЭВМ «Интеллектуальная медицинская система мониторинга процессов ремоделирования нервной ткани в посттравматическом периоде» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2014619445), которой могут быть оснащены автоматизированные рабочие места врачей-нейрохирургов, неврологов и нейроанестезиологов.

В качестве недостатка работы следует отнести определенную вольность при использовании отдельных медицинских терминов. Например, в названии работы «Патогенетические и саногенетические механизмы...» излишен термин «механизмы», т.к. термин «патогенез» уже подразумевает механизм развития патологии, а «саногенез» - адаптивные механизмы при патологическом процессе. Уместнее, в таких и подобных случаях, использовать, например, термины «патогенетические и саногенетические звенья гомеостаза».

Язык и стиль текста диссертации вполне академичны.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты работы могут использоваться в практике нейрохирургического отделения, травматолого-ортопедического отделения №3 и отделения клинической лабораторной диагностики ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России. Результаты исследования рекомендуется использовать при чтении лекций и проведении занятий на кафедрах патофизиологии им. академика А.А.Богомольца ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, общей патологии и патологической физиологии ФГАОУ ВО «РУДН», кафедре медико-биологических дисциплин НОУ ВПО МИ «РЕАВИЗ», кафедрах травматологии и ортопедии, нейрохирургии для студентов 3, 4, 5 курсов педиатрического, лечебного, медико-профилактического факультетов, на методических циклах усовершенствования врачей по специальностям «клиническая лабораторная диагностика», «травматология и ортопедия», «нейрохирургия» ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Практические рекомендации по оптимизации диагностики тяжести травматической болезни спинного мозга и персонализированному выбору методов ее лечения заслуживают внедрения в работу специализированных нейрохирургических центров – РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиала ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России, ФГБНУ НИИ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко, клиник и отделов нейрохирургии и вертебродологии НИИ травматологии и ортопедии, кафедр нейрохирургии медицинских ВУЗов, отделений нейрохирургии краевых, областных, городских больниц.

Перспективно дальнейшее исследование, связанных с разработкой на основе определения содержания нейроспецифических белков, маркеров межклеточного матрикса и показателей синдрома смешанного антагонистического ответа новых диагностических критериев, позволяющих осуществлять персонализированный выбор методов медикаментозной и немедикаментозной нейропротекции и оценивать их эффективность при травмах, неспецифических воспалительных, дегенеративных * заболеваниях центральной и периферической нервной системы.

Заключение

Диссертация Ульянова Владимира Юрьевича «Патогенетические и саногенетические механизмы гомеостаза в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании

выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение крупной актуальной научной проблемы - определения в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга патогенетических и саногенетических звеньев гомеостаза и обоснование ее персонализированного лечения с учетом сочетанного развития процессов клеточной дегенерации и внутриклеточной регенерации нервной ткани, органной (легочной) воспалительной реакции и синдрома смешанного антагонистического ответа.

Актуальность проблемы, достаточный объем исследований, их современный методологический и технический уровень, научная новизна и практическая значимость диссертационной работы В.Ю. Ульянова соответствуют основным требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России. Протокол № 17 от 26 июня 2015 г.

Профессор кафедры патофизиологии



Войнов Владимир Антипович.

Заведующий кафедрой патофизиологии

член-корр. РАН, профессор

Телефон: 8(499) 622-96-47.

Электронный адрес: litvicki@mail.ru



Литвицкий Петр Францевич.

Почтовый адрес: Москва, 119991, ул. Трубецкая, д.8, стр.1

Подпись заведующего кафедрой патофизиологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, член-корреспондента РАН, д.м.н., профессора Петра Францевича Литвицкого и профессора Владимира Антиповича Войнова заверяю



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России

О.Н. Воскресенский
« 01 » июля 20 15 г.