

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента  
на диссертационную работу  
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», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

### **Актуальность исследования**

Возникновение травматической болезни спинного мозга у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника основано на развитии в остром и раннем периодах процессов клеточной дегенерации и внутриклеточной регенерации нервной ткани, органной (легочной) воспалительной реакции и синдрома смешанного антагонистического ответа. Совокупность данных процессов определяет суммарный результат повреждения спинного мозга и исход травматической болезни. Однако, до настоящего времени не существует единой концепции пато- и саногенеза травматической болезни спинного мозга. В этой связи не разработаны объективные диагностические критерии, позволяющие оценивать в динамике преобладающие патогенетические и саногенетические механизмы гомеостаза в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга и отсутствуют сведения о возможности осуществления персонализированного выбора методов лечения пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника.

Поэтому работа В.Ю. Ульянова, целью которой является определение патогенетических и саногенетических механизмов формирования травматической болезни спинного мозга у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника и патофизиологическое обоснование персонализированного выбора методов лечения, является весьма актуальной и вполне своевременной.

### Научная новизна исследования и его результатов

состоит в разработке оригинальных подходов к изучению формирования травматической болезни спинного мозга, основанных на параллелизме развития процессов клеточной дегенерации и внутриклеточной регенерации нервной ткани, органной (легочной) воспалительной реакции и синдрома смешанного антагонистического ответа, совокупность которых определяет тяжесть осложненных повреждений шейного отдела позвоночника и возможность персонализированного выбора методов их лечения.

Впервые получены новые сведения о роли нейроспецифических белков (белка S-100, цилиарного нейротрофического фактора, основного белка миелина, аутоантител к миелин-ассоциированному гликопротеину, фосфорилированного нейрофиламента-H, нейротрофина-3, нейротрофина-4/5) в механизмах индивидуальной реактивности нервной ткани в ответ на повреждение спинного мозга. Впервые изучена роль изменений бронхиального и альвеолярного эпителия, микробного пейзажа и механизмов образования и дисперсии биопленок, образуемых условно-патогенными микроорганизмами в пато- и саногенезе органной (легочной) воспалительной реакции. Впервые выявлено наличие взаимосвязи между процессами ремоделирования нервной ткани, органной (легочной) воспалительной реакции и синдрома смешанного антагонистического ответа, совокупность *которых определяет тяжесть течения* травматической болезни спинного мозга в остром и раннем периодах. Впервые на основании определения концентраций нейроспецифических белков, маркеров межклеточного матрикса, про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови предложены оригинальные диагностические критерии оценки тяжести травматической болезни спинного мозга.

## **Практическая значимость**

Предложенная автором оригинальная формула для определения количественного значения суммарного показателя состояния нервной ткани, основанного на оценке содержания нейроспецифических белков, маркеров ремоделирования межклеточного матрикса и цитокинов в сыворотке крови, позволяет осуществлять персонализированный выбор методов лечения пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника.

Расчет оригинального индекса регенерации ( $I_{\text{рег.}}$ ) нервной ткани, основанного на определении концентрации нейротрофических факторов в сыворотке крови дает возможность осуществлять оценку эффективности выбранных методов лечения пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника.

Разработанная с целью оптимизации расчета суммарного показателя состояния нервной ткани программа для ЭВМ «Интеллектуальная медицинская система мониторинга процессов ремоделирования нервной ткани в посттравматическом периоде» для оснащения автоматизированных рабочих мест врачей позволяет осуществлять персонализированный выбор методов лечения пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника.

Результаты работы внедрены в научный, учебный и лечебный процессы различных научных, образовательных и лечебно-профилактических учреждений РФ.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций и их достоверность**

Объективность полученных В.Ю. Ульяновым результатов подтверждена достаточным для решения всех поставленных задач количеством обследуемых, объемом анализируемых показателей и их корректной статистической обработкой. В работе использованы современные методы исследований. Полученный фактический материал тщательно проанализирован, что обеспечило убедительную доказательную базу для

представленных выводов и практических рекомендаций, а также выдвинутых автором научных положений.

### **Содержание работы**

Структура диссертации В.Ю. Ульянова не отступает от традиционной схемы и состоит из введения, обзора литературы, описания объекта, материала и методов исследования, 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, а также перечня используемых в тексте сокращений, терминов, списка литературы, иллюстративного материала и приложений.

Введение построено стандартно, в нем обосновывается актуальность исследуемой проблемы, четко сформулированы цель и задачи исследования. Лаконично изложены научная новизна и практическая значимость исследований, представлены основные положения, выносимые на защиту. Отражены сведения об обсуждении результатов на научно-практических конференциях и внедрении работы.

В обзоре литературы проведен глубокий анализ данных отечественной и зарубежной литературы, касающихся отдельных патогенетических и саногенетических механизмов гомеостаза при первичных повреждениях и вторичных изменениях вещества спинного мозга, органной (легочной) воспалительной реакции и синдрома смешанного антагонистического ответа в посттравматическом периоде. Показана роль нейроспецифических белков и маркеров ремоделирования межклеточного матрикса в механизмах клеточной дегенерации и внутриклеточной регенерации нервной ткани. Продемонстрировано значение механизмов клеточной и иммунологической реактивности бронхиального и альвеолярного эпителия, неспецифической резистентности трахеобронхиального дерева в развитии органной (легочной) воспалительной реакции. Отражено значение изменений иммунологического, перекисно-антиоксидантного и гемостатического звеньев гомеостаза при развитии синдрома смешанного антагонистического ответа. Отдельный

раздел посвящен описанию возможностей неотложной нейропротекции, инициации регенерации волокон нервных путей и нейронального замещения.

Факты, представленные в обзоре литературы, свидетельствуют об актуальности выполненного исследования.

В главе 2 дается описание объекта, материалов и методов исследований. В ней автор приводит данные об объекте исследования, дав клиническую характеристику обследуемых и описав критерии включения и исключения. Описываются виды биологического материала, способы его взятия, методики иммуноферментных, биохимических, коагулологических, цитологических, бактериоскопических, бактериологических и микроскопических исследований. Приводятся сведения о методологии статистического анализа полученных результатов.

Материал, представленный в данной главе, свидетельствует о высоком методологическом и методическом обеспечении проводимого исследования.

В главе 3 описывается динамика иммунологических показателей состояния нервной ткани и межклеточного матрикса в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга. Автором приводятся сведения о том, что клеточная дегенерация и внутриклеточная регенерация нервной ткани, а также ремоделирование ее межклеточного матрикса характеризуются динамическими количественными и хронометрическими изменениями содержания нейроспецифических белков и нейротрофических факторов, матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови.

В главе 4 приводятся сведения о закономерностях патофизиологических механизмов органной (легочной) воспалительной реакции в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга, определяемых изменениями клеточной и иммунологической реактивности бронхиального и альвеолярного эпителия, характером и биологическими свойствами микробного пейзажа трахеобронхиального дерева.

В главе 5 приводятся сведения о мониторинге показателей цитокинового профиля, содержании иммуноглобулинов классов А, G, М, показателей перекисно-антиоксидантного баланса, компонентов гемостатического звена системы гемостаза и маркеров наличия и тяжести инфекционного процесса, характеризующих состояние отдельных звеньев синдрома смешанного антагонистического ответа в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга.

В главе 6 приводится сопоставительный анализ изменений иммунологического, перекисно-антиоксидантного, гемостатического звеньев гомеостаза, маркеров наличия и тяжести инфекционного процесса в основной группе и группе сравнения, предлагаются оригинальные критерии оценки тяжести травматической болезни спинного мозга, описание разработанной оригинальной программы для ЭВМ, применение которой, в соответствии с новым алгоритмом, позволяет осуществлять персонализированный выбор методов лечения пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника.

Главы собственных исследований хорошо иллюстрированы (30 таблиц и 20 рисунков), обеспечивают полноту восприятия материала, последовательно и обоснованно демонстрируют достижение автором поставленных задач. Каждый последующий этап исследования является логическим продолжением предыдущего.

Заключение (обсуждение полученных результатов) и выводы корректны, полностью отражают новизну и практическое значение выполненной работы.

Список литературы включает 549 источников (335 отечественных и 214 зарубежных) и составлен в соответствии с требованиями ГОСТ.

## **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

Результаты исследования апробированы на представительных научных форумах и опубликованы в центральной печати. Основные положения диссертации и ее фрагменты представлены в 79 печатных работах, в том числе в 19 статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Новизна исследования подтверждена 8 патентами РФ на изобретения.

## **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Содержание автореферата и опубликованные автором работы полностью отражают основные положения и результаты диссертационного исследования.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационное исследование В.Ю. Ульянова на тему «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, решающей важную научную проблему комплексного исследования фундаментальных механизмов гомеостаза при травматической болезни спинного мозга, знание которых позволяет осуществлять персонализированный выбор методов лечения пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника.

Диссертация по своей актуальности, научной новизне, методическому обеспечению, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов полностью соответствует требованиям п.9 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени

доктора наук, а ее автор – Ульянов Владимир Юрьевич заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Заслуженный деятель науки РФ,  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор  
заведующий лабораторией  
общей патологии нервной системы  
ФГБНУ НИИ общей патологии  
и патофизиологии

В.К. Решетняк

Подпись заслуженного деятеля науки РФ, член-корр. РАН, д.м.н. профессора В.К. Решетняка заверяю.

Ученый секретарь  
кандидат медицинских наук



Л.Н. Скуратовская

3.09.2015

125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, дом 8  
ФГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии  
лаборатория общей патологии нервной системы  
Тел. 8-903-663-87-70  
e-mail: vkr46@yandex.ru