

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Ягмурова Оразмурада Джумаевича
на диссертацию Шай Алисы Николаевны на тему «Судебно-медицинская оценка белков-
маркеров диффузного аксонального повреждения головного мозга при смерти от черепно-
мозговой травмы», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 3.3.5. Судебная медицина

Актуальность темы

Актуальность работы не вызывает сомнений, так как в настоящее время судебно-гистологическая диагностика диффузного повреждения головного мозга является одной из наиболее сложных проблем судебно-медицинской экспертизы черепно-мозговой травмы. Важность этого направления исследований определяется значительной частотой развития одной из тяжёлых форм черепно-мозговой травмы – диффузного аксонального повреждения – ДАП. Применяемые в настоящее время в практике судебно-гистологические исследования традиционные методы диагностики ДАП, такие, как базовая окраска гематоксилином и эозином и дополнительные окраски, включая импрегнацию серебром, не обладают достаточной специфичностью. В то же время высокоспецифичные иммуногистохимические технологии выявления белков-маркёров ранних и поздних травматических повреждений аксонов до сегодняшнего дня не включены в рабочий арсенал методов судебных гистологов. Не определены также и морфологические критерии их оценки. Отсутствие таковых затрудняет решение важнейших вопросов судебно-медицинской экспертизы черепно-мозговой травмы в динамике раннего и позднего посттравматических периодов ДАП (в том числе по определению давности и травматической этиологии аксональных повреждений, особенно при незначительности макроскопических изменений), что создает объективные предпосылки для экспертных ошибок, и, в свою очередь, свидетельствует о безусловной актуальности подобной работы.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом полученных гистологических и иммуногистохимических исследований, их статистическим анализом; обеспечивается достаточным объемом исследований с применением современных средств обработки полученных данных и оборудования, а также внедрением результатов работы в практику врача судебно-медицинского гистолога.

Основные положения работы были доложены, обсуждены и одобрены на научных конференциях и получили отражение в научных публикациях, в том числе опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Получены новые данные по общей качественной и количественной морфологической экспертной характеристике диффузного повреждения головного мозга, возникшего вследствие травмы; установлены иммуногистохимические закономерности диффузного аксонального повреждения как тяжелой степени повреждения головного мозга в различные сроки после травмы; выявлены статистически значимые общие и частные качественные и количественные критерии, позволяющие диагностировать ДАП; определены возможности использования новых критериев иммуногистохимической диагностики диффузного повреждения головного мозга в судебно-медицинской практике.

Впервые в Российской Федерации выполнено комплексное исследование, в результате которого проведена оценка экспрессии β - APP белка при аксональном повреждении,

сопровождающем черепно-мозговую травму, установлены дифференциальные признаки экспрессии β - APP белка в случаях смерти, не связанных с черепно-мозговой травмой. Выявлены патологические состояния, приводящие к накоплению β - APP белка в нейронах и аксональных отростках и положительной его экспрессии, обнаруживаемые при иммуногистохимическом исследовании. Установлены этапные закономерности изменений экспрессии β - APP белка при аксональном повреждении в различные сроки после травмы. Определена возможность использования новых критериев иммуногистохимической диагностики ДАП в судебно-медицинской практике.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Положения, выносимые на защиту, обоснованы автором и дают полное представление о концепции работы. Выводы полностью соответствуют целям и задачам исследования, убедительно аргументированы, основаны на результатах, полученных автором. Всё это позволяет сделать заключение об обоснованности научных положений, выводов, сформулированных в диссертационной работе.

Ценность для науки и практики результатов работы

На основании изучения экспрессии белков - маркёров, накапливающихся при повреждении вещества головного мозга после черепно-мозговой травмы, выбран наиболее значимый белок β - APP, появляющийся в ранние сроки после травмы, обоснован и предложен метод иммуногистохимической диагностики накопления β - APP белка в нейронах и отростках, возникающего как следствие аксонального повреждения при ЧМТ, так и в результате нарушения кровообращения, не связанного с травмой головного мозга. Разработаны и предложены диагностические дифференциальные критерии этих состояний, которые могут применяться в практической деятельности судебно-медицинского эксперта и патологоанатома.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 7 публикации – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований, а также рекомендованных Российским университетом дружбы народов для публикации основных результатов диссертационных исследований и входящих в международную цитатно – аналитическую базу данных Scopus.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат и представленные публикации полностью отражают основные положения диссертационной работы.

Общая характеристика работы

Диссертационное исследование Шай А.Н., выполненное по специальности 3.3.5 - Судебная медицина, полностью соответствует данной дисциплине. Исследование направлено на изучение механизма наступления смерти, методов исследования и критериев судебно-медицинской оценки повреждения аксонов при диффузном повреждении головного мозга, что соответствует 1 и 4 пункту паспорта специальности 3.3.5 – «Судебная медицина».

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК, представлена в одном томе на 110 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания методов и материалов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения

полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 20 таблицами, 55 рисунками. Библиографический указатель включает 32 отечественных и 148 зарубежных источников.

Во введении автор обосновывает актуальность темы исследования, формулирует цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, раскрывает новизну полученных результатов, теоретическую и практическую значимость.

В литературном обзоре (глава 1) детально рассмотрена вся история вопроса. Автор детально проанализировал литературу по данной теме. Литературный обзор оставляет положительное впечатление. Анализ литературных данных свидетельствует, что при диагностике повреждения ткани головного мозга начинают активно использоваться иммуногистохимические методики, которые являются более чувствительными и информативными. На примере ряда экспериментов повреждения нейронов изучены различные белки, которые можно использовать в качестве маркеров повреждения нейронов. Для возможной диагностики предложено более 50 пептидов, которые появляются как вследствие повреждения клетки и выхода содержимого во внешнюю среду, так и в последующих реакциях элиминации повреждений, иммунного ответа и реакций регенерации. Подробно описаны преимущества и недостатки наиболее используемых протеинов: белок S-100, NSE - белок (нейрон-специфическая енолаза, глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP – белок), маркеров апоптоза и других белков. Хотя изучение белков повреждения ткани головного мозга ведётся более 20 лет, "идеальный" белок-маркер пока не найден. Необходимо найти и изучить оптимальный маркер повреждения нейронов, экспрессия которого возникает рано, сохраняется длительное время. Основным маркером аксонального повреждения, по данным зарубежной литературы, считается β - APP белок. Это связано с его специфичностью и высокой чувствительностью, а также с ранним появлением после повреждения нервной ткани. В отечественной практике таких исследований не проводилось. Поэтому существует необходимость в разработке ИГХ методики с использованием антител к β - APP белку и проведении с ее помощью исследования на аутопсийном материале, а также оценке результатов.

В главе 2 изложены материалы и методы исследования, используемые в судебной медицине. Работа основана на большом практическом экспертном материале. Исследование осуществлялось в два этапа. Основные макроскопические закономерности проявления аксонального повреждения и их морфологические эквиваленты на уровне рутинного исследования были изучены в рамках секционного этапа, который был проведен на базе танатологических отделений № 6 и № 10 "Бюро судебно-медицинской экспертизы" Департамента здравоохранения города Москвы (далее "БСМЭ" ДЗ г. Москва). Следующий этап – проведение гистологических и иммуногистохимических исследований, микроскопическое изучение танатогенетических закономерностей и морфологических эквивалентов изучаемых повреждений. Исследование проводилось на базе лаборатории патоморфологических и постмортальных исследований ФГБУ "Российский центр судебно-медицинской экспертизы" Министерства здравоохранения РФ г. Москвы (далее ФГБУ "РЦСМЭ" МЗ РФ).

В рамках проводимого исследования был осуществлен набор материала, представленный случаями смерти вследствие черепно-мозговой травмы - экспериментальная группа и случаями смерти от других причин, не связанными с черепно-мозговой травмой – группа сравнения. Взятие трупного материала для проведения научного гистологического исследования и в его рамках ИГХ исследования осуществлялось собственноручно во время проведения судебно-медицинского исследования трупов в моргах "БСМЭ" ДЗ города Москвы, а так же был проведен ретроспективный анализ случаев с 2011 по 2015 гг. по изъятым гистологическим блокам (материал, залитый парафином). Из указанного количества наблюдений было вырезано 510 кусочков, изъято 856 блоков, приготовлено 1200 гистопрепаратов.

В экспериментальной группе наибольшее количество случаев пришлось на ЧМТ, ДТП, падение с большой высоты, падение с высоты собственного роста, падение на лестничном марше. В группу сравнения попали случаи ХЭИ, ОНМК, ЦВБ, отравления наркотиками и СО, разрыв аневризмы аорты, острое кровотечение из расширенных вен пищевода. Подробно расписана методика изъятия материала, а также методика ИГХ реакции с антителами к β -APP белку.

В 3 главе изложены результаты исследования с проведением судебно-медицинской оценки и статистического анализа случаев смерти от травмы головного мозга и случаев смерти, не связанных с травмой. Чётко определены критерии оценки иммуногистохимической реакции на β – APP белок, учтено время выживаемости после травмы и интенсивность экспрессии белка при оценке полученных данных.

В главе 4 представлены данные о судебно-медицинской макроскопической характеристике повреждения головного мозга, особое внимание уделялось случаям, когда морфологические проявления ЧМТ были минимальными, и на вскрытии нельзя было определить ни причину смерти, ни тяжелую клиническую симптоматику. Представлены данные о судебно-медицинской характеристике гистологических изменений при диффузном аксональном повреждении в зависимости от срока выживания после травмы. Произведена оценка динамики накопления β - APP протеина в ткани мозга пропорционально сроку переживания острого события. Оценены результаты ИГХ - реакции на β – APP белок в случаях, не связанных с черепно-мозговой травмой. Также приведен случай из практики, где данная методика была применена в целях выявления предполагаемого ДАП в рамках выполнения повторной комиссионной экспертизы.

В "Заключении" автором обращается внимание, что хотя β – APP белок и является оптимальным маркером в случаях травмы головного мозга, особенно с минимальными макроскопическими изменениями и может выявляться в ранние сроки после травмы, но необходимо учитывать, что вместе со случаями травмы головного мозга возможна положительная реакция на β -APP белок при других патологических состояниях, не связанных с черепно-мозговой травмой. Кроме того, необходимо учесть тот факт, что существуют внекортикальные кровоизлияния, к которым относят кровоизлияния в средний и задний (варолиев мост, продолговатый мозг) мозг, в подкорковую область, в мозолистое тело, которые без оказания медицинской помощи приводят к летальному исходу пострадавшего. Поэтому для правильной оценки каждого случая необходимо иметь полную картину обстоятельств смерти, и по возможности, соматический анамнез пострадавшего.

Замечания по работе

Оценивая содержание диссертации, следует отметить, что автор полностью владеет изучаемой проблемой. Объем исследований, выполненных диссертантом, является вполне достаточным. Задачи, поставленные в работе, полностью решены. Выводы вытекают из существа проведенного исследования, научно аргументированы, имеют теоретическую и большую практическую ценность. Диссертационное исследование оставляет целостное благоприятное впечатление. Незначительные стилистические погрешности не снижают ценности проведенного исследования. Какие-либо принципиальные замечания отсутствуют. Вопросов по диссертационной работе не имеется.

Заключение

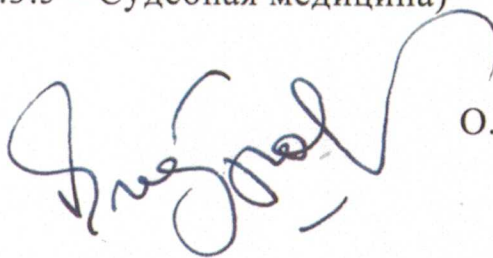
Представленная для защиты научная работа Шай Алисы Николаевны на тему «Судебно-медицинская оценка белков-маркеров диффузного аксонального повреждения головного мозга при смерти от черепно-мозговой травмы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.5. – судебная медицина (научный руководитель: д. м. н., профессор Шигеев Сергей Владимирович) является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором

исследований решена актуальная задача, имеющая существенное значение для судебной медицины, а именно: определены критерии оценки экспрессии β - APP белка при ИГХ исследовании аксонального повреждения при ЧМТ.

Научная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН, протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Шай Алиса Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.5. - Судебная медицина.

Официальный оппонент

Главный внештатный специалист по судебно-медицинской экспертизе МЗ России по СЗФО. Начальник Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Бюро судебно-медицинской экспертизы»
195067, Санкт-Петербург, Екатерининский пр., 10
телефон: 8 (812) 545-03-40
электронная почта: oraz.yagmurov@gmail.com
доктор медицинских наук (3.3.5 – Судебная медицина)
профессор



О.Д. Ягмуров

Дата: 14 мая 2024 г.



Подпись Ягмурова О. Д. удостоверяю

начальник от Шай Алисы Николаевны А.В.