

**Заключение диссертационного совета Д 01.026.06 на базе
Государственной образовательной организации высшего профессионального
образования «Донецкий национальный медицинский университет
имени М. Горького» МЗ ДНР
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета Д 01.026.06 от 21 февраля 2023 г. № 14

О ПРИСУЖДЕНИИ

Кардаш Вите Петровне

ученой степени кандидата медицинских наук

Диссертация Кардаш Виты Петровны на тему «Роль клинико-генетических факторов в развитии хронических субдуральных гематом», по специальности 14.01.11 – Нервные болезни, принятой к защите «29» ноября 2022 года (протокол № 10), диссертационным советом Д 01.026.06 на базе Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики; 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16; Приказ о создании ДС № 901 от 22.10.2018 г.

Соискатель Кардаш Вита Петровна, 1983 года рождения. С 2000 по 2003 годы обучалась на отделение «Лечебное дело» в Донецком базовом медицинском училище, получила квалификацию «Фельдшер» (диплом НК №21401441). Далее с 2006 по 2012 гг. обучалась на факультете «Менеджмент организаций и администрирования» в Донецком институте железнодорожного транспорта Украинской государственной академии железнодорожного транспорта, получила специальность «Менеджер-экономист» (диплом НК № 43429407). С 2012 по 2018 год обучалась на втором медицинском факультете Государственной

образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». В результате окончания данного учебного заведения получила диплом с отличием (CD № 0318002108) по специальности «Лечебное дело». Август 2018 года - на базе ДоКТМО г. Донецка прошла интернатуру по специальности «Анестезиологии и реаниматологии». С 1 сентября 2018 года по август 2021 года обучалась в ординатуре по специальности «Нейрохирургия» на кафедре нейрохирургии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (диплом № 000001 от 29.01.2021).

С 2003 - 2013 гг. работала медсестрой по оказанию экстренной медицинской помощи и медсестрой операционного блока 11 корпуса Донецкого клинического территориального медицинского объединения.

С 2021 года и по настоящее время является ассистентом кафедры нейрохирургии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Диссертация выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» МЗ ДНР, 2022 году.

Научный руководитель:

- доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврология и медицинской генетики. Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького» МЗ ДНР, Статинова Елена Анатольевна.

Официальные оппоненты:

1) доктор медицинских наук, доцент **Ефремов Валерий Вильямович** - профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону;

2) кандидат медицинских наук, доцент **Дюба Динара Шамильевна** – ученый секретарь Института неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака, МЗ ДНР, г. Донецк

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация – Государственное учреждение Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, доцентом, Горбой Александром Владимировичем – указала, что представленная диссертация на тему «Роль клинико-генетических факторов в развитии хронических субдуральных гематом», по специальности 14.01.11 – Нервные болезни представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу, отражающую новое решение актуальной задачи по исследованию клинических особенностей и механизмов Формирования хронических субдуральных гематом и развития рецидивов.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в п. 2.2 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. № 2-14, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки). Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии ГУ ЛРН «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» 22 декабря 2022 года.

Основные положения и выводы диссертационного исследования в полной мере изложены в 13 научных работах соискателя (7 работ в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК), а именно:

1. Кардаш, А.М. Клинический анализ лечения больных с посттравматическими хроническими субдуральными гематомами [Текст] / А.М. Кардаш, В.П. Кардаш, С.Я. Коровка // Университетская клиника. – 2020. – № 4 (37). – С.14-19.

2. Влияние полиморфизма rs2010963 гена васкуло-эндотелиального фактора роста на развитие хронических субдуральных гематом [Текст] / А.М. Кардаш, В.П. Кардаш, С.Я. Коровка и др. // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2020. – №5 (161). – С.9-15.

3. Кардаш, А.М. Оценка неврологического статуса больных с рецидивным и безрецидивным течением посттравматических хронических субдуральных гематом [Текст] / А.М. Кардаш, В.П. Кардаш, С.Я. Коровка // Университетская клиника. – 2021. – № 1 (38). – С.11-16.

4. Кардаш, А.М. Анализ когнитивных и тревожно-депрессивных нарушений у больных с посттравматическими хроническими субдуральными гематомами [Текст] / А.М. Кардаш, В.П. Кардаш, С.Я. Коровка // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2020. – Т. 5, № 4. – С.63-69.

5. Кардаш, А.М. Взаимосвязь результатов нейровизуализационных исследований и индуцируемого гипоксией фактора-1 альфа у больных с хроническими субдуральными гематомами [Текст] / А.М. Кардаш, В.П. Кардаш, С.Я. Коровка // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2021. – Т.6, №1. – С.84-92.

6. Исследование связи полиморфизма rs1800795 гена IL6 с риском развития хронических субдуральных гематом [Текст] / А.М. Кардаш, В.П. Кардаш, С.Я. Коровка и др. // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2021. – Т.6, №2. – С.84-90.

7. Роль генетического полиморфизма rs1799768 гена PAI-1 в развитии хронических субдуральных гематом [Текст] / А.М. Кардаш, В.П. Кардаш, С.Я. Коровка и др. // Университетская клиника. – 2021. – № 2 (39). – С.58-63.

8. Кардаш, А.М. Характеристика когнитивных нарушений у больных с посттравматическими хроническими субдуральными гематомами [Текст] / А.М.

Кардаш, В.П. Кардаш, С.Я. Коровка // Университетская клиника. – 2021. – Приложение (Наука побеждать... болезнь: материалы IV Международного медицинского форума Донбасса, 12-13 ноября 2020 г.). – С. 222-223.

9. Генетические полиморфизмы rs2010963 гена VEGFA и rs1799768 гена PAI-1 у больных с хроническими субдуральными гематомами [Текст] / В.П. Кардаш, А.М. Кардаш, С.Я. Коровка и др. // Тезисы IV Инновационного Петербургского медицинского форума, 27-29 мая 2021 г. / Трансляционная медицина, приложение 1. – 2021. – С.16.

10. Влияние полиморфизма rs2010963 гена VEGFA на показатели неврологического статуса у больных с хроническими субдуральными гематомами [Текст] / А.М. Кардаш, В.П. Кардаш, С.Я. Коровка и др. // Университетская клиника. – 2021. – Приложение (Наука побеждать... болезнь: материалы V Международного медицинского форума Донбасса, 11-12 ноября 2021 г.). – С.224-225.

11. Кардаш, В.П. Роль полиморфизма rs2010963 гена васкуло-эндотелиального фактора роста в развитии хронических субдуральных гематом [Текст] / В.П. Кардаш, С.Я. Коровка // Трансляционная медицина: от теории к практике: сборник научных трудов 9-й Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов, молодых ученых и специалистов. 22 апреля 2021 года / СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2021. – С.96-100.

12. Влияние полиморфизма rs2010963 гена VEGFA на развитие когнитивных нарушений у больных с хроническими субдуральными гематомами [Текст] / А.М. Кардаш, В.П. Кардаш, С.Я. Коровка, Р.Н. Власова // Материалы VI Международной научной конференции «Донецкие чтения 2021: образование, наука, инновации, культура и вызовы современности», 26–27 октября 2021г., Т.3. – С.254-256.

13. Кардаш, В.П. Роль полиморфизма rs1799768 гена ингибитора активатора плазминогена-1 в развитии хронических субдуральных гематом [Текст] / В.П. Кардаш, С.Я. Коровка // Материалы VII Международной научно-практической

конференции «Биотехнология: взгляд в будущее», Ставрополь, 2021 г., Ч.2.– С.103-105.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Доктора медицинских наук, доцента, заведующей кафедрой нервных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ – **Карповой Марии Ильиничны** – замечаний нет.

2. Доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой неврологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ – **Масловой Натальи Николаевны** – замечаний нет.

3. Доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ – **Смагиной Инны Вадимовны** – замечаний нет.

4. Доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой нервных болезней и нейрохирургии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» МЗ РФ – **Корсунской Ларисы Леонидовны** – замечаний нет.

5. Доктора медицинских наук, доцента, заведующей кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии факультета дополнительного последиplomного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ – **Антипенко Елены Альбертовны** – замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широкой известностью своими достижениями в данной отрасли науки, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования и способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает: в диссертационной работе изложено новое решение актуального научно-практического задания современной неврологии – на основании сопоставления результатов клинико-неврологических и лабораторных исследований с полиморфизмами генов VEGFA, IL6 и PAI-1 у пациентов с ХСГ определена роль аллельных вариантов изученных генов в развитии и рецидивировании ХСГ и разработаны математические модели прогнозирования заболевания.

Научная новизна полученных результатов. Проведена оценка диагностической значимости неврологических, нейропсихологических и нейровизуализационных признаков, лабораторных биомаркеров и генетических маркеров течения ХСГ и развития рецидивов. патогенетических звеньев ХСГ – воспаления, ангиогенеза и фибринолиза.

Впервые были выявлены ассоциации изучаемых генетических полиморфных маркеров с особенностями течения ХСГ:

Впервые показаны взаимосвязанные изменения содержания в крови биомаркеров HIF-1 α , S100B с рецидивным и безрецидивным течением. Математически доказана роль HIF-1 α в формировании структурных нарушений головного мозга: смещении срединной линии, расширении субарахноидальных щелей и распространении перифокального отека.

Впервые установлено, что у жителей Донбасского региона распределение аллелей изученных генов влияло на формирование ХСГ и развитие рецидивов. Показано, что наличие у пациентов минорной C-аллели *rs2010963* гена VEGFA и генотипа GG и G-аллели *rs1800795* гена IL6 увеличивало шансы развития ХСГ. Вместе с тем, наличие предковой 5G-аллели *rs1799768* гена PAI-1 и генотипа GG и G-аллели *rs1800795* гена IL6 способствовало развитию рецидивов ХСГ.

Установлено, что наличие аллелей и генотипов исследуемых генетических полиморфизмов, связанных с риском развития ХСГ и осложнений в виде рецидивов, влияли на показатели когнитивных нарушений, тревожно-депрессивных расстройств, показатели неврологического статуса, нейровизуализационных данных, содержание в крови биомаркеров HIF-1 α , S100B определяли характер течения и послеоперационного периода ХСГ.

Рассчитаны вероятностные значения прогноза для формирования ХСГ и развития рецидивов в зависимости от наличия определенного генотипа.

Результаты исследования включены в практическую деятельность неврологических отделений №1, №2 Донецкого территориального медицинского объединения г. Донецка МЗ ДНР, неврологического отделения Клинической Рудничной больницы МЗ ДНР г. Макеевки, неврологического отделения ГБ №2 МЗ ДНР г. Горловки, научно-исследовательскую работу кафедры нейрохирургии, неврологии и медицинской генетики ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М. ГОРЬКОГО.

Научные разработки и материалы исследования. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на научных форумах: IV Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать болезнь» (Донецк, 12-13 ноября 2020 г.); V Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать болезнь» (Донецк, 11-12 ноября 2021 г.); XIX–XX Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 31 марта -2 апреля 2021 г.); IV Инновационном Петербургском медицинском форуме, (Санкт-Петербург, 27-29 мая 2021 г.).

Материалы диссертации заслушаны, обговорены и рекомендованы к представлению в Диссертационный совет Д 01.026.06 на апробационном семинаре по нервным болезням ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО, протокол №.1 от 02.06.2022 г.

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, основывается на использовании современных методов исследований, достаточном объеме материала, использовании методов адекватных поставленным задачам и применении современных методов статистического

анализа. Все исследования выполнены на метрологически проверенном оборудовании. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных данных многоцентровых исследований, которые дополнены результатами проведенного анализа ассоциации генетических маркеров, участвующих в ключевых патогенетических звеньях ХСГ.

Диссертационная работа посвящена решению актуальной научной задачи в области неврологии – изучению роли полиморфизмов *rs2010963* гена *VEGFA*, *rs1800795* гена *IL6* и *rs1799768* гена *PAI-1* в развитии хронических субдуральных гематом.

Проведено обследование 246 пациентов с ХСГ, которые были разделены на 2 группы: I группа – 184 пациента с ХСГ с безрецидивным течением, II группа – 62 пациента с развитием рецидивов ХСГ после оперативного лечения и 65 человек контрольной группы, перенесших ЧМТ в легкой форме без развития ХСГ.

Исследование *rs2010963* гена *VEGFA* установило значимую связь развития ХСГ с *C*-аллельным полиморфизмом ($\chi^2=5,30$; $p=0,021$). Анализ частот распределения аллелей *rs1799768* гена *PAI-1* в группе контроля и II группе позволил установить значимые различия ($\chi^2=4,55$; $p=0,033$) с увеличением риска развития рецидивов в 1,72 раза (ОШ=1,72; 95 % ДИ 1,04- 2,82), различия между II и I группой показали увеличение частоты предковой 5G-аллели и уменьшение минорной 4G-аллели ($\chi^2=4,10$; $p=0,043$), что было сопряжено со снижением активности *PAI-1*, усилением фибринолитической активности и повышенным риском кровотечения в полость гематомы. Анализ частот распределения аллелей *rs1800795* гена *IL6* установил наличие значимой связи между контрольной группой и группой больных с ХСГ ($\chi^2=6,91$; $p=0,009$); между контрольной группой и больными I и II групп ($\chi^2=3,97$; $p=0,046$ и $\chi^2=10,76$; $p=0,001$, соответственно); между I и II группами больных ($\chi^2=4,11$; $p=0,043$). Носительство *C*-аллели *rs2010963* гена *VEGFA* в сравнении с аллелью *G*, 5G-аллели *rs1799768* гена *PAI-1* в сравнении с аллелью 4G и *G*-аллели *rs1800795* гена *IL6* в сравнении с аллелью *C* у пациентов с ХСГ сопровождалось двукратным увеличением объемов

гематом ($p < 0,001$), значительными неврологическими нарушениями по шкале MGS и NOS-TBI ($p < 0,05$), угнетением когнитивных функций по шкале MoCA ($p < 0,05$), выраженными признаками дислокационного синдрома ($p < 0,001$), увеличенной продукцией HIF-1 α и S100B в 1,6 и 1,9 раза ($p < 0,05$). Наличие в генотипе аллелей риска увеличивало шансы развития и прогрессирования ХСГ, способствовало развитию рецидивов.

Диссертация Кардаш Виты Петровны является самостоятельным научным трудом соискателя. В соавторстве с научным руководителем определено методологическое построение работы. Диссертантом самостоятельно проведен информационный и патентный поиски, анализ научной литературы по исследуемой проблеме. Соискатель самостоятельно осуществила подбор и распределение больных в группы, провела клинико-неврологическое обследование и нейропсихологическое тестирование пациентов, анализ нейровизуализационных данных.

Молекулярно-генетические и лабораторно-диагностические исследования выполнялись в Центральной научно-исследовательской лаборатории ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Формулировка основных научных положений и выводов диссертации выполнены соискателем совместно с научными руководителями. В научных работах, опубликованных по материалам диссертации в соавторстве, соискателю принадлежала ведущая роль в формулировании цели, задач, статистической обработке и анализе результатов. Диссертантом не были заимствованы результаты и идеи соавторов публикаций.

На заседании 21.02.2023 диссертационный совет принял решение присудить Кардаш Вите Петровне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 16 человек в очном формате и 8 человек в удаленном интерактивном режиме, из них докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, проголосовали: за 22, против нет.

Председатель диссертационного

совета Д 01.026.06,

д.мед.н., профессор



Абрамов В.А.

Ученый секретарь диссертационного

совета Д 01.026.06,

к.мед.н., доцент

Коценко Ю.И.

21.02.2023 года