

В Диссертационный Совет Д 208.070.01 при
ФГБУ «Российский центр судебно- медицинской
экспертизы» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу **Березовского Дмитрия Павловича**
на тему: «Комплексная судебно-медицинская диагностика и экспертная
оценка тромботических осложнений при механической травме (экспертно-
экспериментальное исследование)» на соискание ученой степени доктора
медицинских наук по специальности 14.03.05 – «судебная медицина»

До настоящего времени сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности населения большинства развитых стран Европы, составляя до 40% всех случаев смерти. Несмотря на то, что в последнее десятилетие на изучение патогенеза тромботических и тромбоэмболических осложнений направлены значительные усилия, заболеваемость и смертность от данной патологии как в России, так и в других странах продолжает занимать лидирующие позиции.

Венозная тромбоэмболия имеет многофакторную природу и обусловлена сложным взаимодействием различных внешних и внутренних (наследственных, генетических) факторов, реализующих патологический процесс через биохимические реакции в организме человека. В настоящее время доказано, что практически все патологические состояния организма человека сопровождаются перекисным окислением липидов. Так, окислительный стресс играет роль и в патофизиологии венозного тромбоза. Наряду с этим, повышение концентрации активных форм кислорода наблюдают при механической травме, повышенном уровне гомоцистеина в плазме крови. Вместе с тем, особенности перекисного окисления липидов при сочетании патогенетических факторов – механического воздействия на ткани человека и повышенного уровня гомоцистеина полноценно не изучены. Таким образом, по-прежнему остаются нерешенными вопросы, какие биохимические, морфологические и генетические маркеры можно использовать для судебно-медицинской оценки тромботических осложнений механической травмы или выполненного оперативного вмешательства, что ограничивает диагностические возможности экспертной диагностики указанной патологии. Несомненно, что решение этой проблемы является актуальным и будет способствовать повышению качества, доказательности и объективности судебно-медицинских экспертиз и исследований.

Суть проведенного диссертационного исследования представляется логичной, автором сформулирована цель научного исследования: «Разработка судебно-медицинских критериев диагностики и экспертной оценки тромботических осложнений при механической травме на основе использования комплекса современных методов исследования», поставлены четкие задачи, выбран рациональный комплекс методик, проведенные исследования адекват-

ВХМ 21/04 МАР 2016
19-с.

ватны по объему. Изложенное выше позволяет сделать вывод о соответствии научно-методического уровня работы ее цели. Выводы автора, положения, выносимые на защиту и практические рекомендации логичны и адекватны сути проведенного исследования.

Считаю, что диссертационное исследование Березовского Д.П. содержит научную новизну и представляет важную теоретическую и практическую значимость для судебной медицины.

Научная новизна работы состоит в том, что автором впервые для судебно-медицинских целей проведено комплексное исследование тромботических осложнений у потерпевших с механической травмой. Впервые разработана научная концепция для установления связи между осложнением и предшествовавшей травмой, либо оперативным вмешательством. Впервые экспериментальным путем определены закономерности и установлены механизмы тромботических осложнений при наличии механической травмы, выявлен соответствующий изучаемой патологии спектр биохимических маркеров, а также мутации и полиморфизмы генов, ответственных за синтез белков системы гемостаза, как-то: в раннем травматическом периоде установлено увеличение концентрации диеновых конъюгатов и шиффовых оснований и изменение экспрессии гена индуцибельной NO-синтазы, что можно использовать в качестве маркеров давности причинения механической травмы.

Доказана перспективность использования генетических методов исследования для судебно-медицинской оценки тромботических осложнений. Впервые на экспериментальном материале установлены особенности экспрессии генов NO-синтаз при механической травме в условиях умеренной гомоцистеинемии. Впервые предложен способ постмортальной диагностики прижизненного повышенного уровня гомоцистеина и дана комплексная характеристика тромботических осложнений у лиц с механическими повреждениями, при этом определены сроки предполагаемого развития тромбоза глубоких вен нижней конечности и ТЭЛА у потерпевших. Впервые разработаны объективные критерии установления причинной связи между механической травмой, выполненным оперативным вмешательством и последовавшим вслед за этим тромботическим осложнением.

Практическая ценность диссертации состоит в том, что автором разработаны комплексный подход к экспертной оценке тромботических осложнений при основных видах механической травмы и при оказании медицинской помощи, морфологический способ оценки постмортальной диагностики прижизненного повышенного уровня гомоцистеина в плазме крови, выявлены биохимические и генетические маркеры давности причинения механических повреждений, а также предложены рекомендации по проведению экспертиз живых лиц и трупов в случаях тромботических осложнений после причиненной механической травмы и выполненного оперативного вмешательства, которые могут быть применены в учреждениях судебно-медицинской экспертизы и позволят ответить на многие вопросы, интересующие судебно-следственные органы при расследовании уголовных и гражданских дел.

Полученные в ходе исследования результаты внедрены в практическую деятельность ГБУ Ростовской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы»; ГБУЗ особого типа Владимирской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы»; ОБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы» Комитета здравоохранения Курской области; ГБУЗ РА «Адыгейское бюро судебно-медицинской экспертизы»; ГБУЗ «Брянское областное бюро судебно-медицинской экспертизы»; казенное учреждение Республики Калмыкия «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы»; ОБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы Ивановской области»; Академии биологии и биотехнологии ФГАО ЮФУ Министерства образования и науки РФ; ФГКУ «111 Главный государственный центр судебно-медицинских и криминалистических экспертиз» Министерства обороны РФ, а также в педагогический процесс кафедр судебной медицины и права ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ; судебной медицины ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» МЗ РФ, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, также в курсы лекций и практических занятий Академии права и национальной безопасности НОУ ВПО ИУБиП.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Объем диссертации составляет 304 страницы текста компьютерного набора. Работа иллюстрирована 62 рисунками и 51 таблицей. Список литературы содержит 327 источников, из них 139 отечественных и 188 иностранных.

Содержание и структура раздела «Введение» традиционны, где показаны актуальность проблемы, цели и задачи исследований, их научная новизна, основные положения, выносимые на защиту, практическая значимость работы и личное участие автора в ее исполнении, материал и методы исследования, внедрение в практику, апробация диссертации и публикации по теме научной работы.

В первой главе представлен анализ современной научной литературы по вопросам системы гемостаза, перекисного окисления липидов, наследственной предрасположенности к тромбофилии и актуальным вопросам судебной медицины в отношении тромботических осложнений; отражена важная роль методов лабораторной диагностики нарушений системы гемостаза.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» содержит сведения о клинично-экспертном экспериментальном материале и проведенных исследованиях. Объектами исследования (ОИ) послужили акты судебно-медицинского исследования трупа и заключения экспертов танатологических отделений (143 ОИ), отдела экспертизы потерпевших, обвиняемых, подозреваемых и других лиц (14 ОИ); лица, подлежащие очередному освидетельствованию в Бюро медико-социальной экспертизы, и акты МСЭК (64 ОИ); медицинские карты стационарного больного отделения сосудистой хирургии

(184 ОИ), контрольная группа лиц (100 ОИ), а также экспериментальный материал, представленный лабораторными животными (72 ОИ, белые беспородные крысы-самцы). Также в главе изложено подробное поэтапное выполнение поставленных задач и методы исследования (морфологический, биохимический и генетический). Так, на первом этапе работы был проведен анализ экспертных документов, на втором этапе исследования изучали клинико-лабораторные показатели состояния гемостаза у потерпевших и пациентов, третий этап включал проведение генетического типирования на предмет наличия мутаций и полиморфизмов в генах-кандидатах предрасположенности к повышенному тромбообразованию; четвертый этап представлен экспериментальной частью работы, выполненной на беспородных крысах-самцах.

Обработка полученных результатов осуществлялась с использованием методов статистического анализа и лицензионных программ. Таким образом, материал для исследования достаточен по объему, а методы адекватны.

В третьей главе результаты собственных исследований изложены в 10 разделах. Первые три раздела 3 главы содержат результаты эпидемиологического исследования. В 4 разделе представлены данные по исследованию показателей гемостаза у лиц с тромботическими осложнениями. В 5 разделе показаны результаты генетических исследований.

Разделы 6-9 третьей главы посвящены экспериментальной части работы и содержат сведения об особенностях системы ПОЛ-антиоксиданты при механическом воздействии в условиях повышенного уровня гомоцистеина, оценено морфологическое состояние сосудов в зоне травмирования при воздействии твердого тупого предмета в условиях умеренной гомоцистеинемии на примере экспериментальной модели, уровень экспрессии генов *NOS* (*NO*-синтаз) в экспериментальных группах животных. В разделе 10 третьей главы приводятся экспертные наблюдения, анализирующие связи тромботических осложнений у потерпевших с механическими повреждениями и/или выполненным оперативным вмешательством.

Данные по проведенным исследованиям, представленные в главе 3, проиллюстрированы таблицами и диаграммами.

Четвертая глава диссертационной работы посвящена анализу полученного клинико-экспертного экспериментального материала. Повышение уровня гомоцистеина в плазме крови вызывает дисфункцию эндотелия, биохимической основой которой выступает оксидативный стресс: увеличение продукции активных форм кислорода и нарушение способности к детоксикации перекисей. Проведенное генетическое типирование потерпевших, в отношении которых было выполнена судебно-медицинская экспертиза по танатологическому отделу либо по отделу экспертизы живого лица, установило значительное количество лиц с наличием полиморфных аллелей в гене, кодирующем фермент метилентетрагидрофолатредуктазу (МТНFR), в свою очередь обуславливающего повышенное содержание уровня гомоцистеина в плазме крови и как следствие вызывающего дисфункцию эндотелия. Отсутствие сведений об уровне гомоцистеина в плазме крови потерпевших с тромботическими осложнениями механической травмы в анализируемой специальной

литературе обусловило необходимость экспериментального исследования на лабораторных животных с моделированием условий механической травмы и одновременно повышенного уровня гомоцистеина в плазме крови. Автором установлены особенности работы антиоксидантно-прооксидантной системы, особенность экспрессии генов NO-синтазы в зависимости от влияния только механического фактора, либо только повышенного уровня гомоцистеина, либо их совместное воздействие.

Заключение автор представил в качестве краткого содержания выполненных научных исследований и привел обобщение полученных результатов, которые нашли свое отражение в создании объективных критериев установления причинной связи между механической травмой, выполненным оперативным вмешательством и последовавшим вслед за этим тромботическим осложнением, а также экспертного алгоритма проведения судебно-медицинской экспертизы у лиц с возникшими тромботическими осложнениями после полученной механической травмы или выполненного оперативного лечения.

При оценке содержания данной научной работы следует отметить, что автор полностью владеет изучаемой проблемой. Объем исследований, выполненных диссертантом, является адекватным и достаточным. Задачи, поставленные для достижения цели, полностью решены. Выводы логичны и соответствуют сути проведенного исследования, научно аргументированы, имеют теоретическую и большую практическую значимость.

Предложенные практические рекомендации по экспертной оценке тромботических осложнений у потерпевших и по оценке работы всей экспертной организации в целом, универсальны, конструктивны, четко сформулированы, их применение будет способствовать повышению качества проведения судебно-медицинских экспертиз и исследований. Рекомендации могут быть использованы различными экспертными медицинскими учреждениями на территории РФ.

Автореферат достаточно полно отражает материалы диссертации. 53 научные публикации по теме диссертации, из них 19 в журналах, рекомендованных ВАК России для публикаций материалов исследований на соискание ученых степеней кандидатов и докторов наук, а также монография по данной проблеме создают полное представление о ее содержании, являясь важной формой внедрения результатов исследования в судебно-медицинскую экспертную практику.

Принципиальных замечаний к автору нет, имеются стилистические недочеты, не снижающие общий уровень диссертационной работы. Тем не менее, в порядке дискуссии хотелось бы знать мнение автора по некоторым вопросам, в частности:

- Имеется ли взаимосвязь между показателями, характеризующими систему ПОЛ-антиоксиданты, экспрессией генов NO-синтазы и морфометрическими показателями в проведенном эксперименте?
- Если да, то какое практическое значение несут в себе эти взаимосвязи для решения практических вопросов судебной медицины?

Заключение

Оценивая диссертацию Березовского Дмитрия Павловича на тему: «Комплексная судебно-медицинская диагностика и экспертная оценка тромботических осложнений при механической травме (экспертно-экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.05 - «Судебная медицина», считаю, что ее следует рассматривать как законченную квалификационную научно-исследовательскую работу, выполненную на большом экспериментальном и экспертном материале с применением различных методов, по результатам исследования которой автором решена важная научная проблема – разработаны судебно-медицинские критерии диагностики тромботических осложнений при механической травме на основании комплексной оценки данных клинико-морфологических, биохимических и молекулярно-генетических методов исследования, а также алгоритм экспертных действий проведения судебно-медицинской экспертизы у лиц с возникшими тромботическими осложнениями после полученной механической травмы или выполненного оперативного лечения.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертационным исследованиям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, ее автор достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.05 - судебная медицина.

03 марта 2016 г

Заведующая биохимическим отделением
государственного бюджетного учрежде-
ния здравоохранения города Москвы
«Бюро судебно-медицинской экспертизы
Департамента здравоохранения города
Москвы»,
доктор медицинских наук

Асташкина О.Г..

Подпись О.Г. Асташкиной заверяю.
Начальник отдела кадров ГБУЗ города Москвы «Бюро судебно-медицинской
экспертизы» Департамента здравоохранения Москвы

И.В. Мудрова

Почтовый адрес: Москва, 115516, Тарный проезд, 3
E-mail: astbiochem@mail.ru