

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, профессора
кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Ефремова Валерия Вильямовича диссертацию
Сохиной Валентины Сергеевны «Тромбоцитарные маркеры
прогрессирования хронической ишемии мозга»,
представленную к защите в диссертационный совет Д 01.026.06. при ГОО
ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горько-
го» МЗ ДНР на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.01.11 – нервные болезни

Актуальность темы исследования

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) в настоящее время остается важнейшим социально значимым заболеванием, требующим новых подходов к диагностике и лечению. Несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов развития хронической ишемии головного мозга и появления новых эффективных медикаментозных средств лечения, заболеваемость и снижение качества жизни пациентов, остается высокой. Во всем мире общая численность больных ХИМ сегодня составляет 10%.

В настоящее время приоритетным направлением является выявление пациентов с начальными формами цереброваскулярных заболеваний и раннее начало терапии, вследствие чего сохраняется трудоспособность пациента на протяжении длительного периода времени.

Общеизвестными и хорошо изученными основными факторами риска развития хронической ишемии мозга являются атеросклероз и артериальная гипертензия, вместе с тем, патогенетические механизмы запускающие процессы атерогенеза и развития хронической ишемии изучены не достаточно. В

настоящее время проводятся исследования функциональной активности тромбоцитов пациентов с мозговыми инсультами, однако динамика соответствующих показателей и участие тромбоцитов в патогенезе прогрессирования хронической ишемии мозга требуют дальнейшего изучения. В связи с этим особую значимость приобретают работы, посвященные состоянию гемостаза у пациентов с ХИМ и в частности его тромбоцитарного звена, что позволит контролировать молекулярные механизмы нарушения гемодинамики мозга на разных стадиях развития заболевания и разработать модели прогнозирования прогрессирования хронической церебральной ишемии.

Диссертационная работа Сохиной В.С. посвящена изучению и разработке новых диагностических критериев хронической ишемии мозга и направлена на создание новых подходов к применению медикаментозной терапии. В работе обсуждаются вопросы о том что, исследование активности рецепторов тромбоцитов у больных ХИМ позволяет уточнить факторы риска и патогенетические механизмы, обеспечивающие прогрессирование заболевания. Что стереотипными механизмами развития начальных стадий ХИМ является активация симпатoadреналовой (САС) и ренин – ангиотензивной (РАС) систем, что проявляется гиперреактивностью α_2 -адренорецептора и AT_1 -рецептора; что фактором прогрессии ХИМ выступает прогрессирующее нарушение мозгового кровообращения, отражением чего является критическое повышение активности $P2Y$ -рецепторов. Внимание соискателя привлекла и ассоциация сахарного диабета 2 типа с ХИМ, так как диабет сопровождается гиперреактивностью α_2 -адренорецептора, AT_1 -рецептора, $GPVI$ -рецептора, $P2Y$ -рецепторов и ФАТ-рецептора на клетках мишенях. Кроме того перспективным направлением работы считаю разработку моделей логистической регрессии, основанных на анализе активности рецепторов тромбоцитов, что позволит обеспечить высокую точность прогнозирования риска прогрессирования хронической ишемии.

Таким образом, выбранная тема исследования по разработке новых подходов к диагностике ХИМ с применением современных лабораторных методов диагностики является актуальной и своевременной.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

О достоверности результатов исследования свидетельствует достаточное количество клинических наблюдений – обследовано 107 пациентов, из которых – 1-я группа включала 25 пациентов с ХИМ I стадии, 2-я – представлена 37 пациентами и 3-я группа - 45 пациентами. Поскольку гипергликемия является одним из факторов риска атеросклероза, артериальной гипертензии и развития церебральной микроангиопатии логично была выделена группа пациентов с ХИМ и сахарным диабетом 2 типа. В 1-й группе ХИМСД была выявлена у 15 больных, во 2-й у 22 и в 3-й у 30 пациентов. Выделение группы пациентов с сахарным диабетом позволило изучить модулирующее воздействие гипергликемии на функциональную активность рецепторов тромбоцитов. Контрольная группа включала «практически здоровых» добровольцев и была сопоставима по возрасту с пациентами, у которых подтвержден диагноз ХИМ. Исследуемые группы формировались в строгом соответствии с задачами и критериями включения в исследование. Репрезентативность выборки пациентов с использованием неврологических, нейропсихологических, лабораторных и инструментальных показателей в оценке тяжести течения ХИМ являются достаточными и определяют достоверность полученных результатов исследования.

Корректно сформулированы цели исследования, положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Выводы работы соответствуют поставленной цели и задачам, органично вытекают из результатов исследования. Методы исследования современные и позволяют решить поставленные задачи.

Таким образом, обоснованность и достоверность положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, обусловлены методологически правильным дизайном исследования с использованием в качестве оценочных инструментов современных клинико-неврологических, лабораторных и диагностических методов, достаточным объемом изученного фактического материала, применением современных методов статистической обработки, что позволяет считать данную работу выполненной в соответствии с основными принципами доказательной медицины.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных данных определяется достаточным объемом изучаемой выборки, корректным дизайном исследования, использованием современного оборудования и технологий, адекватным выбором методов статистической обработки данных.

В диссертации получены новые научные данные о том, что хроническая ишемия мозга сопровождается повышением уровня в крови нуклеотидов (АТФ, АДФ) и стимуляцией пуриновых P2Y-рецепторов; активацией PAC и SAC, связанных с развитием артериальной гипертензии, что проявляется увеличением концентрации ангиотензина-2, катехоламинов и стимуляцией AT₁-рецептора и α_2 -адренорецептора; системной воспалительной реакцией, связанной со стимуляцией ФАТ-рецепторов тромбоцитов и пуриновых P2-рецепторов лейкоцитов.

Представлены новые данные о модулирующем влиянии сахарного диабета 2 типа на функциональную активность рецепторов тромбоцитов, что проявляется повышением их проагрегантного состояния, нарушением микроциркуляции, развитием гипоксии и ишемии мозга.

Впервые доказано, что стереотипными механизмами развития ХИМ являются активация САС и РАС, отражением чего есть гиперреактивность α_2 -адренорецептора и АТ₁-рецептора; фактором прогрессии хронической ишемии может быть повышение активности Р2У-рецепторов, отражающее усиление нарушения мозгового кровообращения.

Впервые установлено, что предикторами прогрессирования ХИМ является функциональная активность и взаимодействие Р2У-рецепторов, АТ₁-рецептора и α_2 -адренорецептора.

Впервые разработаны регрессионные прогностические модели прогнозирования развития заболевания, что позволит обеспечить персонализированную оценку рисков прогрессирования хронического нарушения мозгового кровообращения и эффективное лечение пациентов на ранних этапах.

Значимость для науки практической деятельности полученных соискателем результатов и рекомендации по их использованию

Полученные в ходе диссертационного исследования Сохиной В.С. результаты имеют теоретическое и практическое значение. Для повышения эффективности диагностики хронической ишемии предложен комплекс клинико-неврологических и клинико-инструментальных методов обследования пациентов, который дополнен определением функциональной активности и взаимодействия рецепторов тромбоцитов. У пациентов с ХИМ исследование чувствительности АТ₁-рецептора, пуриновых Р2У- (Р2У₁ и Р2У₁₂) рецепторов, рецептора к фактору активации тромбоцитов (ФАТ-рецептора), гликопротеинового рецептора к коллагену (GPVI-рецептор) и α_2 -адренорецептора позволяет выявлять дисфункцию тромбоцитов, которая предопределяет нарушение микроциркуляции, тромбогенез, развитие системной воспалительной реакции и рекрутирование лейкоцитов в ЦНС.

Выявленные показатели активности и взаимодействия рецепторов тромбоцитов могут быть использованы как диагностические критерии ХИМ,

что позволит корригировать медикаментозную терапию с учетом значимости воздействия патогенетических факторов на развитие заболевания.

Основные результаты работы используются в научной и клинической работе кафедры неврологии и медицинской генетики, кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии «Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького», а также внедрены в практическую деятельность неврологических отделений №1, №2 Донецкого территориального медицинского объединения г. Донецка МЗ ДНР, отдел экспериментальной хирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака г. Донецка, неврологическое отделение ГБ №2 МЗ ДНР г. Макеевки, неврологическое отделения ГБ №7 МЗ ДНР г. Макеевки.

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Диссертантом самостоятельно проведен информационный и патентный поиск, анализ научной литературы по исследуемой проблеме. Соискатель самостоятельно осуществила подбор и рандомизацию больных в группы, провела клинко-неврологическое обследование и нейропсихологическое тестирование пациентов. Автором проведены исследования функциональной активности тромбоцитов в лаборатории агрегатологии кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии «Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького». Статистическая обработка результатов клинических и лабораторных исследований, анализ и обобщение полученных результатов выполнен соискателем самостоятельно. В научных работах, опубликованных по материалам диссертации в соавторстве, соискателю принадлежала ведущая роль в формулировании задач, выполнении клинко-лабораторных исследований, статистической обработке и анализе результатов

Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 206 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, анализа и обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, насчитывающего 290 наименований (19– отечественных и 271– зарубежных). Диссертация содержит 68 таблиц и иллюстрирована 7 рисунками.

Соискателем полностью выдержано единство структуры работы, грамотно построено содержание и связь между разделами. Сформулированные задачи в полном объеме раскрывают поставленную цель исследования.

Введение работы соответствует рекомендациям ВАК и включает в себя актуальность темы, цель и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, методы исследования, положения, выносимые на защиту, количество публикаций, личный вклад автора, структуру и объем диссертационной работы.

В главе «Обзор литературы» представлен глубокий анализ научной литературы, который позволяет оценить актуальность и разработанность изучаемой проблемы, проанализированы основные вопросы этиологии и патогенеза хронической ишемии мозга. Литературные сведения точно соответствуют целям и задачам исследования, изложены на высоком уровне, показывают глубокие знания изучаемой проблемы, профессиональную грамотность автора и содержат достаточное количество источников. Приведены убедительные аргументы основных патогенетических механизмов развития и прогрессирования хронической ишемии мозга, также в необходимости разработки новых диагностических критериев. Следует отметить обстоятельность и грамотность изложения материала.

В Главе 2 «Материалы и методы» представлена общая характеристика больных и методы исследования. Хорошо описана методика нейропсихологического тестирования с подробным описанием шкал и инструментальные

методы исследования, позволяющие диагностировать хроническую ишемию мозга. Подробно представлена методика исследования агрегационной способности тромбоцитов с использованием агонистов АДФ - адениннуклеотид, который связывается с пуриновыми рецепторами тромбоцитов (P2Y₁, P2Y₁₂). Ангиотензин-2 - октапептидного гормона, который является агонистом AT₁- и AT₂-рецепторов. Адреналин - агониста адренорецепторов (α_1 -, α_2 -адренорецепторов). ФАТ – внеклеточного сигнального липида который является лигандом для ФАТ-рецепторов. Коллагена, который связывается с GPVI-рецептором тромбоцитов гепатоцитов, кератиноцитов и эндотелиальных клеток. Глава содержит полную информацию о контингенте обследованных больных и используемых клинико-неврологических и диагностических методах. Достоверность полученных данных определяется достаточным объемом выборки, применением современных методов статистической обработки результатов исследования.

Третья глава посвящена факторам риска и патогенетическим механизмам развития I-II стадий хронической ишемии мозга, где автор приводит результаты клинико-неврологического, нейропсихологического обследования, данные ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и морфологического состояния головного мозга. Проведен сравнительный анализ полученных данных по группам и с группами пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Показаны диагностические возможности анализа функциональной активности рецепторов тромбоцитов у пациентов с ХИМ I и II стадии.

В Главе 4 отражены факторы риска и патогенетические механизмы развития III стадий хронической ишемии мозга. Приведены результаты клинико-инструментального обследования пациентов с тяжелой формой хронического нарушения мозгового кровообращения. Проведен анализ функциональной активности рецепторов тромбоцитов у пациентов с ХИМ III стадии и установлено, что максимальную реактивность воспроизводили P2Y-рецепторы и AT₁-рецептора, а минимальную – α_2 -адренорецептор. Существенное повы-

шение активности P2Y-рецепторов у пациентов с III стадией ХИМ отражает усиливающееся нарушение мозгового кровотока.

Глава 5 посвящена прогнозированию риска прогрессирования хронической ишемии мозга. Выявлены факторы риска и молекулярные механизмы их участия в патогенезе ХИМ. Разработана экспертная система прогнозирования III стадии заболевания. Математический анализ позволил автору обнаружить связь стадий хронической ишемии со значением показателей функциональной активности отдельных рецепторов. В ходе исследования установлено, что независимо от стадии заболевания четыре фактора риска могут вызывать прогрессирование заболевания – это гипоксия/ишемия мозга, которая сопровождается повышением содержания в крови нуклеотидов и активацией пуриновых P2Y-рецепторов, артериальная гипертензия, как следствие активации РАС и САС, следствием чего является гиперреактивность ангиотензиновых AT₁-рецепторов и α -адренорецепторов, системная воспалительная реакция, в основе которой лежит взаимодействие тромбоцитов и лейкоцитов посредством стимуляции ФАТ-рецептора и P2Y-рецепторов, а также длительность сахарного диабета.

Проведенное исследование изложено очень подробно и наглядно иллюстрировано таблицами и рисунками, что облегчает восприятие материала.

Соискатель довольно четко представил обсуждение полученных результатов исследования, дал научное обоснование и провел аргументированный анализ полученных данных. На основании результатов исследования автор сделал подробные выводы и практические предложения, которые представлены в диссертационной работе.

Полнота изложенных результатов диссертации в опубликованных работах

Диссертация Сохиной В.С. прошла широкую апробацию на конференциях международного и республиканского уровней. По материалам диссертации опубликовано 7 работ в научных изданиях, рекомендуемых ВАК, 5 из

которых – ВАК ДНР, РИНЦ РФ, одна - без соавторов; 2- ВАК РФ, РИНЦ РФ и 14 тезисов.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, построен по традиционному плану, принципиальных замечаний по содержанию и оформлению нет.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

В качестве дискуссии прошу диссертанта ответить на вопросы:

1. С Вашей точки зрения процессы функциональной активности тромбоцитов при хронической ишемии мозга носят универсальный характер в центральной нервной системе или их нарушения имеют свои особенности в зависимости от этиологических факторов заболевания?

2. Во введении и в тексте диссертации неоднократно упоминается, что изучение тромбоцитарного звена гемостаза у больных с хронической ишемией мозга позволит скорректировать проводимое лечение пациентов. Как именно показатели функциональной активности тромбоцитов могут повлиять на тактику терапии?

3. Значимым в оценке тяжести клинического течения хронической ишемии мозга является факт изменения функциональной активности тромбоцитов или характер их изменения, который обусловлен конкретной стадией заболевания?

Заключение

Таким образом, диссертация Сохиной Валентины Сергеевны на тему «Тромбоцитарные маркеры прогрессирования хронической ишемии мозга»,

представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.11 – нервные болезни по актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований и оформлению соответствует требованиям п. 2.2 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. № 2-13, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент –
доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры нервных болезней и
нейрохирургии Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Ростовский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

В.В. Ефремов

Согласие Ефремова Валерия Вильямовича на автоматизированную обработку персональных данных получено.

«__» _____ 2021 г.

Адрес места работы официального оппонента:
344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29;
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России;
Тел. (863)250-42-00
e-mail:efremov_vv@rostgmu.ru

Подпись Ефремова Валерия Вильямовича заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
д.м.н., доцент



Н.Г. Сапронова

«__» _____ 2021 г.