

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Евтушенко Станислава Константиновича на 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

Актуальность выполненной работы Сохиной В.С. обусловлена распро-
страненностью и достаточно выраженными медико-социальными последст-
виями различных форм хронической цереброваскулярной недостаточности,
проявляющихся сосудистой деменцией или мозговым инсультом. По про-
гнозам экспертов ВОЗ, число умерших вследствие острых нарушений мозго-
вого кровообращения в мире к 2030 г. превысит 7,8 млн. человек. В тоже
время хроническая ишемия мозга по данным профилактических осмотров
населения выявляется до 30% у лиц трудоспособного возраста. И все же ба-
зисной причиной развития хронических форм нарушения мозгового крово-
обращения является прогрессирующее атеросклеротическое поражение как
церебральных так и прецеребральных сосудов мозга. Изменение тромбоци-
тарного звена гемостаза и непосредственного влияния агрегационной актив-
ности тромбоцитов на течение хронической ишемии мозга (ХИМ) является
актуальным. Несмотря на существенные достижения в раскрытии патогенеза
и разработку различных направлений нейропротекции, возможность влиять
на прогрессивное течение хронической ишемии мозга на сегодняшний день
ограничены. В связи с этими представляется перспективным изучение преж-
де всего индивидуальных особенностей патогенеза различных стадий хро-

нической ишемии мозга но с базисной позиции регуляции агрегатного состояния гомеостаза.

Диссертационная работа Сохиной В.С. и посвящена изучению и разработке новых диагностических критериев ХИМ, уточнению факторов риска и патогенетических механизмов, которые и влияют на прогрессирование заболевания. Достаточно перспективным направлением работы представляется создание моделей логистической регрессии, основанных на анализе активности рецепторов тромбоцитов, что и является существенной новизной работы и своевременно обеспечить прогнозирование риска прогрессирования заболевания.

Таким образом, выбранная тема исследования по разработке новых подходов к ранней диагностике хронической ишемии мозга с применением современных лабораторных методов диагностики является актуальной, своевременной и перспективной.

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

О достоверности результатов исследования, обоснованности положений, выносимых на защиту и выводов, свидетельствует достаточное количество клинических наблюдений – обследовано 107 пациентов (44 - мужчин и 63 - женщин) с хронической ишемией мозга I, II и III стадиями заболевания. Вместе с тем, гипергликемия является основным фактором риска атеросклероза и артериосклероза, артериальной гипертензии и как следствие развития церебральной микроангиопатии – автором корректно была выделена группа пациентов с ХИМ и сахарным диабетом 2 типа, что позволило изучить модулирующее воздействие гипергликемии на функциональную активность рецепторов тромбоцитов. В работе с исследуемыми лицами соблюдались этические принципы, в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008). Исследуемые группы форми-

ровались в строгом соответствии с задачами и критериями включения в исследование. Репрезентативность выборки пациентов с использованием клинико-неврологических, нейропсихологических, лабораторных и инструментальных показателей в оценке тяжести течения заболевания является достаточной и подтверждает достоверность полученных результатов исследования.

Корректно сформулированы цель и задачи исследования, четыре положения, выносимые на защиту, основные выводы и практические рекомендации. Степень достоверности полученных результатов не вызывает сомнений и определена большим объемом теоретической и практической проработки материала на основе использования современных статистических методов исследования.

Первое положение, которое выносится на защиту, констатирует, что исследование активности рецепторов тромбоцитов у больных ХИМ позволяет уточнить факторы риска и патогенетические механизмы, влияющие на прогрессирование заболевания.

Во втором положении показано, что стереотипными механизмами развития I-II стадии ХИМ являются активация симпато-адреналовой (САС) и ренин –ангиотензивной (РАС) систем, что проявляется гиперреактивностью α_2 -адренорецептора и AT_1 -рецептора. Фактором прогрессии ХИМ выступает прогрессирующее нарушение мозгового кровообращения, отражением которого есть критическое повышение активности $P2Y$ -рецепторов. Автором получены достоверные доказательства, что сахарный диабет 2 типа является фактором риска развития ХИМ, поскольку сопровождается гиперреактивностью α_2 -адренорецептора, AT_1 -рецептора, $GPVI$ -рецептора, $P2Y$ -рецепторов и ФАТ-рецептора на клетках мишенях, что связано с высокой активностью САС и РААС, развитием системной воспалительной реакции и ремоделированием стенки сосудов.

В третьем положении констатируется, что прогрессирование ХИМ связано с критическим повышением активности $P2Y$ -рецепторов, ФАТ-

рецептора и GPVI-рецептора, что может быть обусловлено усиливающейся дисрегуляцией пуринергической системы мозга, увеличением тяжести нейровоспаления и нарастающей деградацией компонентов базальной мембраны стенки сосудов. Влияние сахарного диабета проявляется потенцированием реактивности рецепторов, участвующих в патогенезе ХИМ.

В четвертом положении доказано, что разработка моделей логистической регрессии, основанных на анализе активности рецепторов тромбоцитов, обеспечивает высокую точность прогнозирования риска прогрессирования ХИМ.

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

В диссертации впервые изучено состояние функциональной активности тромбоцитов у пациентов с хронической ишемией мозга разной степени тяжести. Получены новые научные данные о том, что хроническая атеросклеротическая 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 в свою очередь проявляется увеличением концентрации ангиотензина-2, катехоламинов и стимуляцией AT₁-рецептора, α_2 -адренорецептора что ведет к развитию системной воспалительной реакции, связанной со стимуляцией ФАТ-рецепторов тромбоцитов и пуриновых P2-рецепторов лейкоцитов.

Автором доказано модулирующее влияние сахарного диабета 2 типа на функциональную активность рецепторов тромбоцитов, что проявляется повышением их проагрегантного состояния, нарушением микроциркуляции, развитием гипоксии и ишемии мозга.

Особым тезисом работы следует отметить, что впервые доказаны стереотипные механизмы развития ХИМ которые приводят к активации SAC и PAAC, а отражением этого процесса и есть гиперреактивность α_2 -

адренорецептора и АТ₁-рецептора; в то же время фактором прогрессии хронической ишемии может быть повышение активности P2Y-рецепторов, что и приводит к нарушению мозгового кровообращения. Впервые установлено, что предикторами прогрессирования ХИМ является функциональная активность и взаимодействие P2Y-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.

Все выше изложенное и объясняет ряд новых патогенетических аспектов развития и прогрессирования сосудистой ишемии головного мозга, что, несомненно, имеет практическую направленность, которая может быть реализована, как в диагностике, так и лечении данной категории пациентов.

Теоретическая и практическая значимость полученных соискателем результатов и рекомендации по их использованию

Полученные в ходе диссертационного исследования Сохиной В.С. результаты имеют теоретическое и практическое значение. Результаты работы дают возможность уточнить ряд патогенетических аспектов развития хронической ишемии мозга при различных вариантах и стадиях артерио – и атеросклероза; выявить влияние сопутствующей патологии, а особенно, сахарного диабета 2 типа, который влияет на тяжесть течения патологии и прогнозировать развитие заболевания и возможные риски его прогрессирования. Для улучшения ранней диагностики хронической ишемии предложен комплекс клинико-неврологических и клинико-лабораторных методов обследования пациентов, который включает в себя определение функциональной активности и взаимодействия рецепторов тромбоцитов.

С практической точки зрения, полученные результаты могут послужить основой для разработки новых подходов к оценке факторов риска, профилактике и прогнозированию развития и прогрессирования хронического нарушения мозгового кровообращения. Выявленные показатели активности и взаимодействия рецепторов тромбоцитов могут быть использованы как диагностические критерии ХИМ, что позволит корректировать 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 ряда неврологических отделений г. Донецка и г. Макеевки.

Кроме того, методология и результаты исследования могут использоваться в учебном процессе на кафедрах гистологии, неврологии, клинической лабораторной диагностики медицинских ВУЗов.

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Диссертантом самостоятельно проведен информационный и патентный поиски, анализ научной литературы по исследуемой проблеме. Соискатель самостоятельно осуществила подбор и рандомизацию больных в группы, провела клинико-неврологическое обследование пациентов. Непосредственно автором проводилось исследование функциональной активности тромбоцитов в лаборатории агрегатологии кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии «Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького». Анализ статистической обработки полученных результатов клинических и лабораторных исследований выполнен лично соискателем. В на-

учных работах, опубликованных по материалам диссертации в соавторстве, а также единолично, изложены основные положения диссертации.

Структура и содержание работы

Диссертационное исследование Сохиной В.С. представляет собой законченное исследование, выполненное в традиционном стиле. 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 (из них 19– отечественных и 271– зарубежных источников). Диссертация содержит 68 таблиц и иллюстрирована 7 рисунками.

Оформление работы произведено в полном соответствии с требованиями, предъявляемыми к научным рукописям. Соискателем полностью выдержано единство структуры работы, грамотно построено содержание и связь между разделами. Существенных замечаний по структуре и оформлению диссертации нет.

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 первой главе диссертации автор отражает современное состояние изучаемой проблемы, анализирует российские и зарубежные источники литературы, обозначает общепринятые и противоречивые данные по представленной теме. Диссертант обосновывает тот факт, что до настоящего времени не существует лабораторных критериев диагностики развития и прогрессирования хронической ишемии мозга. Практически отсутствуют исследования, подтверждающие роль тромбоцитарного звена гемостаза в развитии

хронических форм цереброваскулярных заболеваний. Приведены убедительные аргументы, свидетельствующие о необходимости дальнейшего изучения основных патогенетических механизмов развития хронической ишемии мозга, а также о необходимости разработки новых диагностических критериев. Следует отметить обстоятельность и грамотность изложения материала.

Во второй главе представлены материалы, методы и организация научной работы, отражены методологические подходы к проведению исследования, которое носило проспективный характер, являлось одномоментным, типа «случай-контроль»; уровень доказательности С (IIb) и продемонстрирована репрезентативность выборки. Глава содержит достаточную информацию о контингенте обследованных больных и используемых диагностических методах. Заслуживает внимания подробное описание методики исследования агрегационной способности тромбоцитов, раскрывается комплексный характер работы, подробно освещаются ее этапы. Определен объект исследования, критерии включения и исключения пациентов, дана характеристика методов обследования, а также подходов к математическому анализу полученных данных.

Результаты собственных исследований в диссертационной работе занимают основное положение и представляются научно значимыми с позиции формирования основных положений, выносимых на защиту. Автор приводит результаты клинико-неврологического, нейропсихологического обследования, данные ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и морфологического состояния головного мозга у пациентов с хронической ишемией головного мозга I и II стадий, а также проводит оценку полученных данных по группам и с группами пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

В четвертой главе автор представил данные о динамике клинических, нейропсихологических, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с III стадией хронической ишемии мозга. Показаны факторы риска и патогенетические механизмы прогрессирования и развития тяжелой стадии заболевания. Выявлена статистически значимая связь между результатами

агрегатометрии и степенью выраженности неврологических, когнитивных и инструментальных проявлений заболевания. Полученные результаты открывают новые пути в развитии диагностики и прогнозирования ХИМ.

Глава пятая посвящена прогнозированию риска прогрессирования хронической ишемии мозга. Выявлены факторы риска и молекулярные механизмы их участия в патогенезе ХИМ и разработана экспертная система прогнозирования III стадии заболевания. Математический анализ позволил автору выявить связь стадий хронической ишемии мозга во взаимосвязи со значением показателей функциональной активности отдельных рецепторов. В ходе исследования установлены базисные факторы риска, вызывающие прогрессирование заболевания: это гипоксия/ишемия мозга, артериальная гипертензия, системная воспалительная реакция, а также длительность течения сахарного диабета 2 типа. При проведении анализа и обобщения результатов исследования приведены все основные положения проведенного исследования. На основании результатов исследования автор сделал подробные выводы и практические предложения, которые представлены в диссертационной работе.

Диссертационное исследование изложено достаточно подробно и наглядно иллюстрировано таблицами и рисунками.

Полнота изложенных результатов диссертации в опубликованных работах

Диссертация Сохиной В.С. прошла апробацию на конференциях республиканского и международного 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 соответствует содержанию диссертации, построен по традиционному плану, принципиальных замечаний нет.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. При ее рецензировании возникли следующие вопросы:

1. Могут ли результаты Вашего исследования быть использованы при решении вопроса о целесообразности назначения антиагрегантной терапии пациентам с хронической ишемией мозга различной этиологии для профилактики острого нарушения мозгового кровообращения?

2. Может ли метод агрегатометрии быть использован с целью выбора антиагрегантного препарата у пациентов с хронической ишемией мозга и пациентов, которые перенесли ишемический инсульт атеросклеротической и гипертонической этиологии в анамнезе?

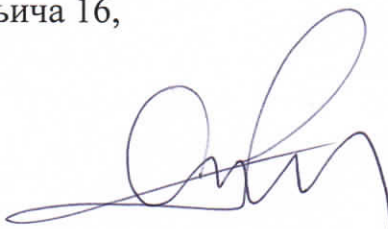
3. Как Вы могли бы прокомментировать выявленные Вами различия в агрегации тромбоцитов у пациентов с сахарным диабетом и пациентов без метаболических нарушений?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Сохиной Валентины Сергеевны «Тромбоцитарные маркеры прогрессирования хронической ишемии мозга», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.11 – нервные болезни, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой в рамках решения важной научной задачи получены новые сведения о патогенетических механизмах развития и прогрессирования хронической ишемии мозга. По актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований и оформлению диссертация со-

ответствует требованиям п. 2.2 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. № 2-13. Автор работы заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент –
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки и техники,
лауреат Государственной премии Украины,
профессор кафедры общей и детской неврологии
факультета интернатуры и последипломного образования
Государственной образовательной организации
высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет
имени М. Горького»
283003 г. Донецк, пр. Ильича 16,
тел. +38(062) 334-41-51,
e-mail: contact@dnmu.ru



Евтушенко С. К.

Согласие Евтушенко Станислава Константиновича на автоматизированную обработку персональных данных получено.

«__» _____ 2021 г.

Подпись Евтушенко Станислава Константиновича заверяю:

«__» _____ 2021 г.

