

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

ГУ ЛНР «Луганский

государственный медицинский

университет имени Святителя Луки»

Доктор медицинских наук, профессор

Пустовой Ю.Г.



« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о диссертации Сохиной Валентины Сергеевны на тему:

«Тромбоцитарные маркеры прогрессирования хронической ишемии мозга»,  
представленной на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальности  
14.01.11 – Нервные болезни

#### Актуальность темы исследования

Актуальность темы рецензируемой диссертационной работы определяется высокой распространённостью хронической ишемии мозга (ХИМ), частыми внутримозговыми осложнениями, определёнными трудностями ранней диагностики и профилактики заболевания. Несмотря на достаточную изученность патогенеза развития ХИМ, отдельные вопросы, связанные с активностью тромбоцитарного гомеостаза, вызывают разноречивые мнения учёных и требуют углублённого исследования.

До настоящего времени оценка степени поражения головного мозга при хронической ишемии мозга базировалась на результатах анализа клинических, нейрофизиологических, нейровизуализационных, лабораторных методов исследования. Оценка изменений метаболизма циклических нуклеотидов, катехоламинов, концентрации ангиотензина-2, активности пуриновых P2Y-рецепторов, приводящих к формированию проагрегантного состояния до настоящего времени не проводилась.

В связи с этим является актуальной поставленная цель исследования, направленная на оптимизацию методов диагностики и лечения хронической ишемии мозга на основании анализа функциональной активности рецепторов Ту и разработки модели, позволяющей прогнозировать прогрессирование заболевания.

### **Основные научные результаты и их значимость для науки и практики**

Основные научные результаты, полученные автором, заключаются в расширении границ патогенеза ХИМ с позиций изменения метаболизма циклических нуклеотидов, катехоламинов, изменения концентрации ангиотензина-2, активности пуриновых P2Y-рецепторов, приводящих к формированию проагрегантного состояния. Выделены механизмы, способствующие прогрессированию хронической ишемии мозга с участием  $\alpha 2$ -адренорецепторов и АТ1-рецептора. Разработаны регрессионные прогностические модели прогнозирования клинического течения заболевания.

Автором получены новые научные данные, которые заключаются в оптимизации методов лабораторной диагностики, ХИМ на основании определения функциональной активности тромбоцитов и их рецепторов, позволившие выявлять пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания.

Автором обобщены особенности клинического течения ХИМ в зависимости от степени заболевания и наличия сопутствующего сахарного диабета 2 типа, изменения в тромбоцитарном звене гомеостаза, на основе которых выделены предпосылки для развития процессов нейровоспаления и ремоделирования стенки сосуда.

В процессе исследования автором с позиций доказательной медицины обоснована прямая зависимость между клиническим прогрессированием хронической ишемии мозга и возрастанием активности P2Y, АТ-1



рецепторов, позволившая автору разработать трёхфакторную модель логистической регрессии для прогнозирования типов течения заболевания.

В исследовании сделана попытка усовершенствования диагностики прогрессирования ХИМ на основе всестороннего анализа активности рецепторов тромбоцитов, определяющая не только оригинальность исследования, но и необходимость назначения таргентной терапии, направленной на профилактику прогрессирования когнитивных расстройств, наблюдаемых в клинике данного заболевания.

В работе впервые на основании клинико-неврологических, лабораторных данных, проанализировано влияние длительности и особенностей течения заболевания на характер и выраженность изменений тромбоцитарного гомеостаза, оценена корреляция клинических симптомов и биохимических изменений.

В работе впервые предложено использовать таргентную терапию для профилактики прогрессирования неврологических проявлений ХИМ и клинически обоснована целесообразность ее использования.

Автором получены новые научные сведения о динамике тромбоцитарных маркеров при ХИМ, её прогрессировании, до и после лечения.

Таким образом, в диссертационной работе обоснованы методы диагностики прогрессирования ХИМ на основе всестороннего анализа показателей тромбоцитарного гомеостаза, проведение которых возможно на всех этапах оказания диагностической и лечебной помощи данному контингенту больных.

#### **Степень обоснованности и достоверности полученных результатов**

Достоверность полученных данных определяется репрезентативностью выборки, объем которой является достаточным для анализа – 107 пациентов с хронической ишемией мозга в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и 10 здоровых особ. В исследовании использованы современные методы –

нейропсихологические, лабораторные, нейровизуализационные, инструментальные. Статистические методы обработки полученных данных избирались корректно, с учетом характеристик групп и поставленных статистических задач, и соответствовали принципам доказательной медицины.

Выводы логично вытекают из поставленных задач и обоснованно отображают результаты проведенных исследований, опираясь на данные статистического анализа.

Результаты работы были представлены на отечественных и зарубежных профильных научных форумах и в полной мере отображены в публикациях автора.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

В работе обоснована на основании анализа функциональной активности рецепторов-Ту модель, позволяющая прогнозировать прогрессирование хронической ишемии мозга.

Разработанная методика способствует оптимизации методов лабораторной диагностики ХИМ и выявлению пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания, не требует дополнительного технического оснащения и может быть использована в профильных медицинских подразделениях.

Предложенные автором биохимические критерии для определения степени изменений в тромбоцитарном звене гомеостаза значимо облегчают процесс прогнозирования прогрессирующего типа течения ХИМ и снижают риск диагностических ошибок.

Приведенная в работе трёхфакторная модель логистической регрессии может быть рекомендована к использованию при проведении скрининг-прогнозирования развития когнитивных расстройств у пациентов с ХИМ.

Описанные в исследовании регрессионные прогностические модели прогнозирования развития ХИМ позволят обеспечить персонализированную



оценку рисков прогрессирования хронического нарушения мозгового кровообращения и эффективное лечение пациентов на ранних этапах заболевания.

Также рекомендован к использованию в повседневной клинической практике индивидуализированный подход к выбору тактики консервативного лечения хронической ишемии мозга, основанный на данных определения функциональной активности тромбоцитов, их рецепторов. Впервые доказано, что стереотипными механизмами развития ХИМ являются активация симпато-адреналовой системы, ренин-ангиотензиновой системы, отражением чего есть гиперреактивность  $\alpha 2$ -адренорецепторов и АТ1-рецепторов; фактором прогрессии хронической ишемии может быть повышение активности P2Y-рецепторов, отражающие усиление нарушения мозгового кровообращения.

Для практического использования можно рекомендовать предложенный автором подход, предполагающий исследование кластеров функционально-активных рецепторов тромбоцитов у пациентов с ХИМ с целью уточнения факторов риска патофизиологических механизмов прогрессирования заболевания.

Интерес для использования в клинической практике представляют приведенные автором доказательства активации и взаимодействия пуриновых P2Y-рецепторов, ангиотензивного АТ1-рецептора,  $\alpha 2$ -адренорецептора, ФАТ-рецептора, которые могут быть основанием для разработки новых методов таргетной терапии, а также профилактики развития и прогрессирования ХИМ, направленных на ограничение гипоксии/ишемии мозга, активации ренин-ангиотензиновой системы и симпато-адреналовой системы, системной воспалительной реакции и нейровоспаления, ремоделирования стенки сосудов мозга.

Разработанный алгоритм с применением биохимических методов на основе регрессионно-прогностических моделей, рекомендовано использовать для персонализированной оценки рисков прогрессирования хронического

нарушения мозгового кровообращения и эффективности лечения пациентов даже на ранних этапах заболевания.

Считаем целесообразным продолжить научную работу в направлении, освещенном в диссертации, в сфере дальнейших исследований возможностей определения показателей тромбоцитарного гомеостаза и активности их рецепторов в диагностике и лечении пациентов с гипертонической ангиоэнцефалопатией.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа изложена на русском языке на 206 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 разделов собственных исследований, анализа и обобщения результатов исследований, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 68 таблицами, 7 рисунками. Библиографический указатель включает 290 научных публикаций, большинство из которых опубликованы за последние 5 лет.

Область проведенных исследований полностью соответствует научной специальности 14.01.11 – нервные болезни.

### **Общие замечания**

Работа является завершенным научным исследованием, она логично построена, написана хорошим литературным языком. Текст диссертации и автореферат оформлены в соответствии с действующими стандартами. Однако к работе имеется ряд замечаний.

В основу методологии работы положен системный подход, направленный на анализ результатов исследования пациентов ХИМ. Этапы исследования включали изучение данных литературы, формирование когорты больных с учётом критериев включения и исключения, обследование пациентов, оценка и интерпретация полученных данных. Протокол исследования агрегационной способности тромбоцитов



соответствует Европейским рекомендациям по стандартизации агрегатометрии, однако указанная методика довольно сложна в исполнении, что пролонгирует исследование. Неясно, как рекомендуемый диагностический метод может быть широко использован в амбулаторных условиях.

В работе довольно кратко описан неврологический статус пациентов изучаемых групп: в частности, не определялась выраженность вестибулярных, глазодвигательных, сенсо-моторных расстройств, хотя указаны гипертонический, атеросклеротический варианты течения заболевания, не использован также такой широко применяемый в практике метод, как когнитивные вызванные потенциалы.

Кроме того, требует пояснения диагностическая информативность использования методики активности рецепторов тромбоцитов в обосновании применения таргентной терапии для пациентов с ХИМ, поскольку по данным литературы, целесообразно одновременное определение и антител к белку S-100, эндотелиальной NO-синтазе у данного контингента больных при назначении соответствующей таргентной терапии.

Приведенные замечания не являются принципиальными и не снижают научной и практической значимости работы.

В плане научной дискуссии хотелось бы узнать мнение диссертанта о том, насколько возможно экстраполировать полученные в работе результаты на хроническую ишемию мозга другой этиологии.

### **Заключение**

Диссертация Сохиной Валентины Сергеевны на тему: «Тромбоцитарные маркеры прогрессирования хронической ишемии мозга», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.11 – Нервные болезни, представляет собой законченную научно-исследовательскую работу на актуальную тему. Новые научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное

значение для медицинской науки и практики. Выводы и рекомендации достаточно обоснованы. Автореферат в полной мере отображает содержание диссертации.

Работа отвечает требованиям п. 2.2 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – нервные болезни.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии Государственного учреждения Луганской Народной Республики «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» «\_29\_» января \_\_\_\_\_ 2021 г., протокол № \_7\_.

Заведующая кафедрой  
нervных болезней и нейрохирургии  
ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ  
д.мед.н, профессор

Мироненко Татьяна Васильевна

Подпись заведующего кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, д.мед.н, профессора Мироненко Татьяны Васильевны заверяю:



Дата

Государственное учреждение Луганской Народной Республики «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Телефон: (0642) 34-71-13, e-mail: kancldgmu@mail.ru

Почтовый адрес: кв. 50 лет Оборона Луганска, 1г, Луганск 91045, ЛНР.