

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего отделом координации научных исследований и прогнозирования Республиканского травматологического центра Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, доктора медицинских наук (14.03.03), профессора Золотухина Сергея Евгеньевича на диссертационную работу Фабер Татьяны Ивановны на тему «Патогенетические механизмы прогрессирования хронической ишемии мозга», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Актуальность

Диссертационная работа Т.И. Фабер посвящена актуальной теме – молекулярным механизмам развития и прогрессирования хронической ишемии мозга (ХИМ).

Сосудистые заболевания головного мозга представляют важнейшую медико-социальную проблему, поскольку занимают одно из первых мест в структуре инвалидности и общей смертности населения в мире. В настоящее время наблюдается рост частоты и распространенности хронических форм цереброваскулярной патологии, основным клиническим проявлением которой является хроническая ишемия мозга. Сосудистые факторы риска, такие как атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия приводят не только к прогрессированию цереброваскулярных заболеваний за счет хронической гипоперфузии мозга, но и неблагоприятно влияют на нейроны и глию, что сопровождается усилением процессов нейродегенерации.

Патогенетически значимыми являются такие процессы как активация ренин-ангиотензиновой и симпатoadреналовой систем, нарушение микроциркуляции и развитие гипоксии/ишемии мозга, нейровоспаление и повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера. Значимыми индикаторами развития хронической ишемии мозга могут быть реактивность пуриновых ($P2Y_1$ -, $P2Y_{12}$ -), ангиотензиновых и адренергических рецепторов, ФАТ-рецепторов и $GPVI$ -рецепторов к коллагену. Следует признать, что патогенез хронической ишемии мозга недостаточно изучен и требует дальнейшего глубокого изучения.

Исследование *in vitro* функциональной активности рецепторов тромбоцитов является перспективным подходом для анализа молекулярных механизмов прогрессирования хронической ишемии мозга. Это позволит контролировать нарушение гемодинамики мозга и разработать новые методы лечения и профилактики данной патологии, что и определяет актуальность выбранной темы.

Структура и объем диссертации

Работа Т.И. Фабер состоит из следующих глав: введение; обзор литературы; материалы и методы исследования; результаты и их обсуждения (три главы); анализ и обобщение результатов исследования; выводы; практические рекомендации; список использованных литературных источников.

Работа Т.И. Фабер построена по традиционной схеме и изложена на 196 страницах текста компьютерной верстки (165 страниц основного текста, 31 страница списка литературы). Диссертация иллюстрирована 58 таблицами и 13 рисунками. Список литературы включает 290 источников, в том числе 19 отечественных и 271 иностранных авторов.

Во введении освещена актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, приведены основные положения, выносимые на защиту, теоретическая и практическая значимость, представлена информация о внедрении и апробации результатов.

Глава «Обзор литературы» логично выстроена, написана научным языком и содержит основные современные данные, по оценке факторов риска развития и прогрессирования хронической ишемии мозга. Автор описывает роль ренин-ангиотензиновой и симпатoadреналовой систем, нарушение микроциркуляции и как следствие гипоксии/ишемии мозга, нейровоспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса мозга в развитии и прогрессировании хронической ишемии мозга. Диссертант детализирует современные механизмы оценки функциональной активности рецепторов тромбоцитов и их роль в развитии данной патологии. Подробный анализ опубликованных на сегодняшний день данных отечественных и зарубежных исследователей позволил автору четко сформулировать и обосновать цели и задачи собственного диссертационного исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» представлено исчерпывающее описание использованных методов: лечебной тактики, клинико-лабораторного обследования, ультразвуковых исследований, компьютерной и магниторезонансной томографии, биохимических исследований; а также методы для исследования *in vitro* функционального состояния тромбоцитов. Подробно и ясно описан дизайн исследования. В конце главы охарактеризованы методы статистической обработки результатов.

В главе «Результаты и обсуждение» детально изложены полученные результаты собственных исследований и выполнены все поставленные перед исследователем задачи.

В главе III описана оценка функциональной активности рецепторов тромбоцитов и патогенетические механизмы I стадии ХИМ.

В главе IV автор выявил причинно-следственные связи, обеспечивающие прогрессирование от I к II стадии заболевания.

В главе V автором определены механизмы развития III стадии ХИМ.

Полученные результаты исследования наглядно представлены в таблицах и рисунках.

В заключении четко сформулированы итоги проведенных исследований с критической оценкой и детальным анализом данных. Положения, выносимые на защиту и практические рекомендации, представленные в диссертации, логически вытекают из ее содержания, согласуются с целью и задачами исследования.

Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам и отображают основные результаты диссертационной работы.

Автореферат Фабер Т. оформлен в соответствии с требованиями и полностью отражает основные результаты, полученные в диссертации.

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

В работе впервые выявлены причинно-следственные связи, обеспечивающие развитие и прогрессирование ХИМ. Доказано, что факторами риска прогрессирования ХИМ являются: гипоксия/ишемия мозга, которая сопровождается повышением уровня в крови нуклеотидов (АТФ, АДФ) и стимуляцией пуриновых P2Y-рецепторов; артериальная гипертензия, возникающая вследствие активации ренин-ангиотензиновой (РАС) и симпатoadреналовой (САС) систем, что проявляется стимуляцией ангиотензинового AT₁-рецептора и α_2 -адренорецептора; системная воспалительная реакция, связанная со стимуляцией на клетках крови ФАТ-рецепторов и GP VI-рецептора к коллагену IV типа базальной мембраны стенки сосудов. Впервые установлено, что у больных с I стадией ХИМ выявлялась гиперреактивность AT₁-рецептора и α_2 -адренорецептора на тромбоцитах, что отражало модуляцию личностной тревожности и нейропротекцию соответственно. Установлено, что неврологическая и нейрокогнитивная симптоматика развивалась на фоне гиперреактивности P2Y-рецепторов, и связано с усилением гипоксии/ишемии мозга. Впервые приведены доказательства, что факторами риска прогрессии от II к III стадии ХИМ являются дисрегуляция пуринергической системы организма, системная воспалительная реакция, ремоделирования стенки сосудов и увеличение проницаемости ГЭБ.

Замечания по работе:

В процессе рецензирования диссертации был выявлен ряд редакционных замечаний, не носящих принципиального характера и не затрагивающих сути представленной работы.

В качестве дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. Как изменялась активность пуриновых P2Y-рецепторов при прогрессировании ХИМ?
2. Какие механизмы лежат в основе развития III стадии ХИМ?

Заключение

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций работы не вызывает сомнений и подтверждается достаточным объемом материала,

адекватной современной статистической обработки с выбором параметрических и непараметрических методов.

По теме диссертации Фабер Т.И. опубликовано 19 научных работ, в том числе: 8 статей – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК и 11 тезисов – в материалах конгрессов, форумов и конференций.

Выводы диссертационной работы полностью соответствуют полученным данным и являются важным дополнением в понимании патогенетических механизмов развития ХИМ.

Работа Фабер Татьяны Ивановны на тему «Патогенетические механизмы прогрессирования хронической ишемии мозга» является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует пункту 2.2 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Совета Министров ДНР от 27.05.2015 № 2-13 (в редакции от 10.08.2018 № 10-45). Автор заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Заведующий отделом координации научных исследований
и прогнозирования Республиканского травматологического центра
Министерства здравоохранения
Донецкой Народной Республики,
доктор медицинских наук (14.03.03),
профессор
ДНР, 283048 г. Донецк, улица Артёма, 106
rtcdon_hot@mail.ru
http://trauma-ort.ru
тел./факс : +38(062) 311-05-08,
+38(062) 311-06-07

Сергей Евгеньевич Золотухин

Я, Сергей Евгеньевич Золотухин, даю согласие на автоматизированную обработку персональных данных

Подпись Золотухина С.Е. заверяю
нач. отдела кадров (сербовая-основная печать)



Н. А. Водоплазская