

## ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего нейрохирургическим отделением №1, кандидата медицинских наук (14.03.03), доцента Коровка Сергея Яковлевича на диссертационную работу Фабер Татьяны Ивановны «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 насущной проблеме патологической физиологии – исследованию патогенетических механизмов развития и прогрессирования хронической ишемии мозга (ХИМ). В настоящее время отмечается рост частоты и распространенности ХИМ – особой формы патологии сосудов головного мозга, обусловленной диффузной и постепенно прогрессирующей недостаточностью кровоснабжения мозга. Высокую заболеваемость ХИМ можно объяснить двумя причинами. Во-первых, в популяции населения растет распространенность таких факторов риска как: артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, курение, болезни сердца. Во-вторых, имеет место гипердиагностика ХИМ, что связано с отсутствием четких общепризнанных критериев диагностики. Влияние факторов риска ХИМ может сопровождаться изменением тромбоцитарного звена гемостаза. В связи с этим особое значение приобретают работы, направленные на поиск новых информативных индикаторов возникновения и прогрессирования ХИМ. Приведенные факты, позволяют прийти к заключению, что изучение *in vitro* функциональной активности рецепторов тромбоцитов (Тц), инициирующих внутриклеточную сигнализацию в нейронах, глие и эндотелии капилляров является актуальной и востребованной задачей современной патофизиологии.

## Структура и объем диссертации

Работа Т.И. Фабер построена по традиционной схеме и изложена на 196 страницах текста компьютерной верстки (165 страниц основного текста, 31 страница списка литературы) и включает: введение, обзор литературы и методов исследования, трёх глав собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 58 таблицами и 13 рисунками. Список литературы включает 290 источников, в том числе 19 отечественных и 271 иностранных авторов.

Введение написано в соответствии с современными требованиями и отражает краткое содержание диссертационной работы. Данный раздел включает формулировку цели и задач исследования, объект, предмет и методы исследования, научную новизну и практическое значение полученных результатов, личный вклад автора, сведения об апробации результатов исследования.

Глава I состоит из 4-х разделов, в которых на основании источников литературы приведены известные факторы риска развития цереброваскулярной патологии; критически проанализированы патогенетические механизмы прогрессирования ХИМ, описаны классификации заболевания, представлены используемые методы диагностики и лечения пациентов. Содержательно представлена роль тромбоцитов в развитии и прогрессировании данной ХИМ. Представленные данные позволили диссертантке сформулировать перечень вопросов для дальнейшего исследования, а именно, определить роль ведущих патогенетических факторов, детерминирующих развитие и прогрессирование хронического нарушения мозгового кровообращения.

В главе II «Материалы и методы исследований» представлено описание использованных клинико-инструментальных методов исследований, а также представлена характеристика обследованных пациентов. В разделе аргументировано представлен выбор анализируемых рецепторов. В этой связи, представляют интерес следующие доводы

диссертанта:

1. Активность пуриновых P2Y рецепторов определяется повышением внеклеточной концентрации АТФ, АДФ, аденозина при гипоксии/ишемии мозга и участие этих рецепторов в функционировании различных структур мозга.
2. Исследование АТ1-рецепторов позволяет отслеживать ремоделирование сосудистого русла мозга, проницаемость эндотелия, что связано с изменением функционирования гемато-энцефалического барьера (ГЭБ).
3. Необходимость исследования активности  $\alpha 2$ -адренорецепторов обусловлена участием катехоламинов в регуляции сосудистого тонуса мозга, формировании противовоспалительного фенотипа микроглии и участие в нейропротекции при развитии тревожных нарушений.
4. Изучение ФАТ-рецепторов тромбоцитов необходимо для оценки хронического воспаления при ХИМ.
5. Анализ GPVI-рецептора необходим в связи с его участием в: ремоделировании (синтезе и деградации) внеклеточного матрикса базальной мембраны стенки сосудов в ГЭБ; ремоделировании внеклеточного матрикса мозга (ВКМ), связанного с системной воспалительной реакцией и нейровоспалением.

Для проведения статистического анализа результатов диссертантка использовала пакет прикладных программ MedStat и MedCalc, что подтверждает доказательность полученных результатов и выводов.

Результаты и обсуждение, представлены в трех главах. В 3-й главе «Патогенез I стадии хронического нарушения мозгового кровообращения» диссертантка приводит детальную характеристику больных на начальных этапах развития ХИМ. В частности, сравнивается частота жалоб, общемозговых и очаговых симптомов у пациентов при начальной стадии заболевания. Оценивается уровень тревоги и депрессии по общепризнанной шкале самооценки Спилбергера и госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Полученные результаты показали, что клинико-инструментальные

методы обследования пациентов не обеспечивают убедительных доказательств наличия хронического нарушения мозгового кровообращения. В этом контексте более информативными оказались результаты оценки реактивности тромбоцитов, поскольку открывается возможность анализировать не только причины изменения гемодинамики при ХИМ, но и конкретизировать механизмы, лежащие в основе развития неврологической симптоматики. В результате анализа причинно-следственных связей основных характеристик ХИМ I стадии удалось сформулировать концепцию нейропсихологических и нейрокогнитивных нарушений на начальных этапах развития ХИМ.

4-я глава «Патогенез II стадии хронического нарушения мозгового кровообращения» посвящена анализу причин прогрессирования заболевания от I ко II стадии. Диссертантка провела скрупулезную работу по верификации неврологических и нейропсихологических нарушений, что позволило провести анализ причинно-следственных связей. Установлено, что факторами риска цереброваскулярной патологии являются возраст пациента, наличие артериальной гипертензии и повышение проницаемости ГЭБ, снижение сократительной функции сердца, активацию ренин-ангиотензиновой (РАС) и симпатoadреналовой (САС) систем, наличие синдрома системной воспалительной реакции.

Исследование функциональной активности рецепторов тромбоцитов позволило выявить факторы риска развития II стадии ХИМ; таковыми являлась активация симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем. Важным представляется факт гиперреактивности P2Y-рецепторов, что может свидетельствовать о нарастании гипоксии/ишемии мозга при прогрессировании цереброваскулярной патологии. Интересной представляется трактовка когнитивных нарушений в зависимости от активации P2Y-рецепторов, поскольку в данном случае возможна модуляция синаптической пластичности и возбудимости нейронов посредством  $Ca^{2+}$ -

зависимого высвобождения глиотрансммитера из астроцитов экспрессирующих пуриновые рецепторы.

Практическая значимость полученных результатов видится в возможности прогнозировать риск развития II стадии ХИМ по критическому порогу АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Теоретическая значимость исследования определяется формулированием концепции патогенеза II стадии ХИМ.

В рамках 5-й главы «Факторы риска и патогенетические механизмы развития III стадии хронической ишемии мозга» диссертант изложил данные о динамике клинических, нейропсихологических, лабораторных и инструментальных показателях у пациентов с III стадией ХИМ. Представлены факторы риска и патогенетические механизмы прогрессирования тяжелой стадии заболевания. Впервые установлено, что патогенез мнестико-интеллектуальных нарушений пациентов с ХИМ III стадии сопряжен с гиперреактивностью пуриновых P2Y-рецепторов, AT<sub>1</sub>-рецептора, α<sub>2</sub>-адренорецептора, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора. Наиболее информативными показателями по данным анализа ROC кривых оказалась активность трех рецепторов – P2Y-рецепторов, ФАТ- и GP VI-рецепторов, стимуляция которых являлась фактором риска прогрессирования ХИМ. Впервые приведены доказательства, что факторами риска прогрессии от II к III стадии ХИМ являются дисрегуляция пуринергической системы организма, системная воспалительная реакция, ремоделирование стенки сосудов и увеличение проницаемости ГЭБ. В этом контексте, представляет интерес выявленное взаимодействие P2Y-рецепторов и ФАТ-рецептора, поскольку подтверждается: функционирование механизма рекрутирования клеток крови для обеспечения воспалительной реакции; возможность формирования в циркулирующей крови тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов; риск тромбогенеза и геморрагической трансформации инсульта связанной с ремоделированием стенки сосудов.

Представленная концепция патогенеза III стадии ХИМ, отражающая молекулярные механизмы неврологических и когнитивных нарушений при снижении мозгового кровообращения, может быть внедрена в учебный процесс кафедр медико-биологического профиля, неврологии и нейрохирургии.

В разделе «Анализ и обобщение результатов исследования» благодаря сопоставлению собственного фактического материала с данными литературы диссертантка обсудила: информативность показателей, позволяющих оценивать тяжесть и прогрессирование ХИМ, что явилось основанием для разработки новых диагностических технологий; возможные механизмы формирования тревожности; возможные молекулярные механизмы дискоординаторных расстройств и когнитивных нарушений.

Доказывается, что перспективным подходом к анализу молекулярных механизмов патогенеза и прогрессирования ЦВП является биотехнология, связанная с исследованием *in vitro* реактивности рецепторов тромбоцитов. В интерпретации причинно-следственных связей при развитии ХИМ обсуждена роль пуриновых P2Y-рецепторов, АТ<sub>1</sub>-рецептора, α<sub>2</sub>-адренорецептора, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора в патогенезе мнестико-интеллектуальных нарушений у пациентов при прогрессировании ХИМ.

Сопоставление собственных результатов с литературными данными, касающимися патогенеза хронического нарушения мозгового кровообращения приводит к заключению, что исследование состояния адренергической, ренин-ангиотензиновой и пуринергической систем организма, а также причин развития нейровоспаления и возникающих изменений внеклеточного матрикса мозга позволит разработать новые методы диагностики, таргетной терапии и профилактики развития тяжелой стадии ХИМ.

Пять выводов диссертации полностью отражают полученные результаты, являются логическим отражением решения избранной

диссертантом научной задачи, являются новыми и получены автором впервые.

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

Диссертантом впервые установлены закономерности, позволяющие расширить понимание патогенетических механизмов ХИМ. В работе установлено, что факторами риска развития и прогрессирования ХИМ является артериальная гипертензия, связанная с активностью ренин-ангиотензиновой (РАС) и симпатoadреналовой (САС) систем, гипоксия/ишемия мозга, приводящая к повышению концентрации нуклеотидов, нейровоспаление. Впервые показано, что на начальных этапах развития ХИМ наблюдается гиперреактивность  $\alpha 2$ -адренорецепторов и АТ1-рецепторов, инициирующих нейропротекцию и модуляцию тревожного состояния у пациентов. Диссертантом впервые показано, что у пациентов со II стадией ХИМ развитие нейрокогнитивных и неврологических нарушений происходит на фоне активации пуриновых P2Y- рецепторов. Данный факт может быть связан как с гипоксией/ишемией мозга, так и с модуляцией синаптической пластичности и возбудимости нейронов в ЦНС и ПНС посредством  $Ca^{2+}$ -зависимого высвобождения глутаминергического глиотрансмиттера из астроцитов. Доказано, что факторами риска прогрессии от II к III стадии ХИМ являются нарушение пуринергической сигнализации, системная воспалительная реакция, ремоделирования стенки сосудов и увеличение проницаемости ГЭБ.

Теоретическое и практическое значение результатов исследования  
Результаты диссертационной работы отражают ведущие патогенетические механизмы неврологических и когнитивных нарушений при хроническом нарушении мозгового кровообращения.

Приведенные в работе результаты являются теоретической основой разработки способов оценки и прогнозирования прогрессирования хронического нарушения мозгового кровообращения, а также эффективности консервативной терапии у пациентов с цереброваскулярной патологией.

**Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах**

Материалы диссертации были представлены на 11 научно-практических конференциях и конгрессах. Содержание опубликованных работ полностью отражает основные результаты проведенных диссертантом исследований, их актуальность, теоретическое и прикладное значение.

**Идентичность содержания автореферата и основополагающих положений диссертации**

Диссертация Т.И. Фабер и автореферат оформлены в соответствии с основными требованиями ВАК. Содержание автореферата идентично основному тексту диссертационной работы.

**Рекомендации по использованию результатов диссертации в практике**

Результаты работы могут быть использованы в неврологических и нейрохирургических клиниках для разработки алгоритма диагностического обследования больных с нарушением мозгового кровообращения с целью прогнозирования прогрессирования цереброваскулярной патологии.

**Замечания по работе**

1. Существенных замечаний по содержанию диссертации нет. Работа написана литературным русским языком, количество ошибок минимально. В качестве замечания можно отметить большое количество табличного



материала, часть которого можно было бы представить в виде графиков или диаграмм.

2. Для исключения влияния вмешивающихся факторов в оценку полученных результатов имело смысл описать стандартную медикаментозную терапию на каждой стадии заболевания.

3. Учитывая большую информативность моделей логистической регрессии учитывающих несколько факторов риска, целесообразно было применительно к прогнозированию развития II и особенно III стадии ХИМ использовать многофакторные модели.

В качестве дискуссионных вопросов хотелось бы обсудить следующие:

1. В чем суть научной концепции?
2. Почему адренореактивность тромбоцитов является информативным индикатором нарушения мозгового кровообращения?
3. С чем связана патогенетическая значимость фактора активации тромбоцитов в прогрессировании хронической ишемии мозга?

#### Заключение

Диссертация Фабер Татьяны Ивановны «Патогенетические механизмы прогрессирования хронической ишемии мозга» является завершенным научным исследованием, в котором на основании комплексного анализа реактивности рецепторов тромбоцитов при ХИМ достигнуто современное решение актуальной научной задачи в области патофизиологии, а именно определены молекулярные механизмы развития и прогрессирования хронического нарушения мозгового кровообращения. Сформулированные диссертантом положения и полученные выводы могут служить основанием и мотивом для проведения серии последующих фундаментальных и клинических работ.

Работа Фабер Татьяны Ивановны на тему «Патогенетические механизмы прогрессирования хронической ишемии мозга» является

самостоятельным законченным научным исследованием 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 нейрохирургическим отделением № 1,  
Донецкое территориальное клиническое  
медицинское объединение Министерства здравоохранения  
Донецкой Народной Республики  
кандидат медицинских наук (14.03.03)

доцент

г. Донецк, проспект Ильича, 14

+83 (062) 295-6725

<http://doktmo.org/kontakty/>

Сергей Яковлевич Коровка

Я, Коровка Сергей Яковлевич, даю согласие на автоматизированную  
обработку персональных данных



Подпись Коровка С.Я. заверяю

нач. отдела кадров (гербовая-основная печать)

Еремешко Е.А.