

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника неврологического отделения, профессора кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского Исаковой Елены Валентиновны на диссертационную работу Амелиной Инны Павловны «Сосудистое воспаление в острейшей фазе ишемических нарушений мозгового кровообращения» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11- нервные болезни**

### **Актуальность избранной темы**

Церебральный инсульт представляет собой важнейшую медико-социальную проблему. Он является второй причиной смертности в мире и основной причиной инвалидизации. Внедрение высокотехнологичных методов лечения и профилактики церебрального инсульта, новых технологий реперфузии головного мозга за последние десятилетия позволило значительно снизить показатели смертности в остром периоде во всем мире, однако, данные вопросы, по-прежнему, остаются чрезвычайно актуальными.

На сегодняшний день хорошо изучен ишемически-гипоксический каскад неблагоприятных патологических звеньев, которые развиваются в результате инфаркта мозга. Установлено, что воспалительный процесс в сосудистой стенке является ключевым звеном патогенетических механизмов цереброваскулярной патологии, влияющий на все фазы инициации, распространения и разрешения гипоксически-ишемического повреждения, а также приводящий к возникновению окислительного стресса, перераспределения различных белковых компонентов в составе гематоэнцефалического барьера, атеротромботического повреждения сосудов. В итоге прогрессирование описанных состояний способствует формированию острого церебрального эпизода в виде развития ТИА и ИИ.

Существует новый подход к пониманию атеросклеротического процесса, при котором в большинстве случаев не столько морфология бляшек и степень стеноза могут играть решающее значение, сколько активность бляшек с внезапно наступающим их разрушением из-за повреждения покрывающего бляшки

эндотелия и интенсивного образования в этих участках агрегатов тромбоцитов и лейкоцитов являются доминирующими в определении риска и дальнейших последствий атеросклеротического поражения.

В связи с этим изучение маркеров иммунной воспалительной реакции, включая и ряд биохимических показателей, оценку липидного профиля, у больных в острейшей фазе ишемических нарушений мозгового кровообращения, отражающих выраженность процесса церебральной ишемии, дает ключ к ранней диагностике острой ишемии мозга, дифференциации различных ее вариантов и современным стратегиям терапии, не ограничиваясь только данными клинического неврологического осмотра и последующим подтверждением результатами нейровизуализационного исследования.

Таким образом, диссертационная работа И.П. Амелиной, целью которой является изучение маркеров сосудистого воспаления у больных в острейшей фазе ишемических нарушений мозгового кровообращения для ранней диагностики и прогноза течения заболевания, является актуальной и представляет научно-практический интерес.

### **Научная новизна основных результатов работы**

Для оценки особенностей параметров сосудистой воспалительной реакции у пациентов с ишемическим нарушением мозгового кровообращения в острейшем периоде автором на обширном материале изучены маркеры воспаления, а также рассмотрены корреляционные связи выявленных изменений.

В исследовании было отмечено, что у пациентов в острейшей фазе сосудистого поражения мозга имеются признаки прогрессирующего сосудистого воспаления, потенцирующего дальнейшее развитие церебральной ишемии, что подтверждается совместным повышением уровня D-димера, фибриногена и усилением экспрессии нейтрофильного желатиназа-ассоциированный липокалина плазмы крови (NGAL).

Также автором установлено, что у больных в острейшем периоде ишемического инсульта уровень D-димера и нейтрофильного желатиназа-ассоциированный липокалина (NGAL) плазмы крови достоверно выше по

сравнению с группой ТИА, что позволяет проведение дифференциального диагноза между ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой у лиц с РКТ-негативными данными инфаркта мозга в первые 48 часов.

Кроме этого, автором была выявлена положительная корреляционная связь между NGAL и Д-димером в группе с ишемическим инсультом, что подтверждает влияние воспалительного процесса на выраженность синдрома гиперкоагуляции у пациентов с инсультом. А отсутствие этой связи в группе с ТИА указывает на высокую специфичность данных параметров сосудистого воспаления для стойкой церебральной ишемии.

Результаты, полученные в ходе исследования, продемонстрировали новый подход к пониманию атеросклеротического процесса при развитии острого сосудистого события, при котором не столько морфология бляшек и степень стеноза могут играть решающее значение, сколько активность бляшек с внезапно наступающим их разрушением из-за повреждения покрывающего бляшки эндотелия и интенсивного образования в этих участках агрегатов тромбоцитов и лейкоцитов. Так, активность Д-димера и нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL) плазмы крови статистически значимо коррелирует со степенью выраженности атеросклеротического процесса, определяя тем самым условия компенсации и декомпенсации, которые различимы при развитии ИИ и ТИА.

Поэтому у больных с атеротромботическим поражением сосудов головного мозга измерение уровня Д-димера и нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL) плазмы крови с совместной оценкой степени выраженности стеноза брахиоцефальных артерий может способствовать прогнозированию, а также отражать риск развития ишемического инсульта у пациентов с ТИА.

Для оценки прогноза любого заболевания определяющим фактором является состояние иммунной системы (резервного потенциала организма), от активности гемостатических клеток которой зависит исход возникшего патологического процесса. Полученные данные диссертационной работы четко показали, что для пациентов с положительной динамикой неврологической симптоматики

характерна более значительная активация NGAL, и соответственно нейтрофилов, ключевым компонентом которых он является. Понимание того, что нейтрофилы являются «динамическими» переменными, количество и функции которых зависит от времени развития патологического процесса, можно судить о доминирующей нейропротективной роли активированных гранулоцитов в острейшей фазе развития ИИ.

Следовательно, NGAL и активированные нейтрофилы в первые часы церебральной ишемии являются одними из факторов, в большой мере определяющими возможность разрешения инсульта. Поэтому данные параметры следует расценивать в качестве важных регуляторов дальнейшего прогрессирования воспалительного процесса после ИИ, повышенная активность которых в острейшей фазе заболевания может способствовать разрешению постинсультного воспаления и восстановлению нарушенного гомеостаза. Это наблюдение подтверждает ключевое значение активации нейтрофилов и NGAL, как части острофазового иммунного ответа, в вопросах предикции острейшей фазы ИИ.

### **Практическая значимость и рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Практическая значимость исследования заключается в возможности создания нейропанели, в состав которой войдут маркеры, такие как Д-димер и нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL) плазмы крови, для дифференциации ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки в острейшей фазе сосудистого поражения мозга.

Мониторирование показателей сосудистой воспалительной реакции, инициирующей дальнейшее формирование окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции, даст возможность воздействовать на выраженность данных патологических состояний препаратами противовоспалительного, антиоксидантного действия для уменьшения постинсультного воспаления и дальнейшего повреждения мозговой ткани в остром периоде ишемического события.

Результаты диссертационной работы И.П. Амелиной могут быть использованы в клинической практике, а также в образовательном процессе студентов, ординаторов и аспирантов по специальности «Нервные болезни».

#### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом**

Диссертация оформлена в традиционном стиле, изложена на 181 листе машинописного текста, содержит 25 таблиц и 43 рисунка. Работа включает следующие разделы: оглавление, введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственного исследования, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложения. Библиографический указатель содержит 68 отечественных и 233 зарубежных литературных источников, а также 3 собственных публикации автора, подготовленных по теме диссертационной работы. Оформление диссертации соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии (ВАК), материал четко и логически структурирован.

Изложенные в диссертации положения, выводы и практические рекомендации полностью отражают содержание работы и основываются на статистически обработанных данных.

Автореферат полностью отражает основные положения и содержание диссертации, выводы и практические рекомендации. Обоснованы актуальность и научная новизна. Теоретическая и практическая значимость не вызывают сомнений. Выводы исследования корректны и соответствуют поставленным задачам.

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 4 статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

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

Диссертационная работа И.П. Амелиной представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное в соответствии с современными требованиями. В процессе выполнения работы автор изучил широкий диапазон литературных данных, посвященных сосудистому воспалению в патогенезе острых ишемических поражений мозга. Квалифицированный анализ достаточно обширного литературного материала обеспечил высокую аргументированность научных результатов проведенного исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на фактических данных и наглядно продемонстрированы в таблицах и рисунках. Их обоснованность определяется высоким методическим уровнем работы, тщательным отбором пациентов и достаточным объемом материала исследования (78 пациентов, из них 39 пациентов с ИИ и 39 – с ТИА. Группу контроля составили 30 практически здоровых донора-добровольца). Полученные в работе результаты соответствуют исходной цели и задачам исследования. В диссертационной работе проведена статистическая обработка данных в соответствии с общепринятыми современными методами статистического анализа. Поэтому можно сделать вывод о том, что все полученные в работе результаты являются обоснованными.

Принципиальных замечаний к представленной работе нет.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертация Амелиной Инны Павловны «Сосудистое воспаление в острой фазе ишемических нарушений мозгового кровообращения», выполненная под руководством д.м.н., профессора Соловьевой Эллы Юрьевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - нервные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи проведения дифференциального диагноза между ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой у лиц с РКТ-негативными данными инфаркта мозга в

первые 48 часов, имеющей важное научное и практическое значение для неврологии.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени согласно п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г.), а ее автор Амелина Инна Павловна достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - Нервные болезни.

**ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:**

Ведущий научный сотрудник неврологического отделения,  
профессор кафедры неврологии ФУВ,  
Государственного бюджетного учреждения  
здравоохранения Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский  
клинический институт им. М. Ф. Владимирского»  
(шифр специальности 14.01.11.- нервные болезни)  
доктор медицинских наук

Е.В. Исакова

Подпись доктора медицинских наук, Е.В. Исаковой

**«ЗАВЕРЯЮ»**

Ученый секретарь Государственного бюджетного учреждения  
Здравоохранения Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский  
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»  
д.м.н., профессор



Н.Ф. Берестень

« 21 » 04 2021 г.

Адрес: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского". 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1. Тел. +7 (499) 674-07-09. E-mail: moniki@monikiweb.ru