

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Директор института**

**ГБУЗ МО Московский Областной  
научно-исследовательский**

**Московского**

**гг.**

### **ОТЗЫВ**

ведущей организации ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» о научно-практической значимости диссертации Костыревой М.В. «Функция эндотелия у пациентов с артериальной гипертонией и начальными клиническими проявлениями цереброваскулярной патологии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.01.11 – нервные болезни», «03.01.14 – биохимия»

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

Сосудистые заболевания головного мозга остаются одной из наиболее социально-значимых проблем современной медицины. Однако до настоящего времени являются актуальными многие вопросы, связанные с диагностикой и лечением хронической цереброваскулярной патологии, в частности начальных клинических проявлений цереброваскулярной

патологии, при которых лечебно-профилактические мероприятия наиболее эффективны.

В последние годы исследования патогенеза нарушений мозгового кровообращения проводятся с применением системного подхода, который заключается в изучении церебрального кровообращения в рамках единой интегративной системы адекватного обеспечения метаболических процессов. Артериальная гипертензия является важнейшим фактором риска развития острых и хронических форм нарушений мозгового кровообращения.

Серьезное внимание во взглядах на артериальную гипертензию стало уделяться метаболическим факторам, влияющим на гематовазальные функции, число которых увеличивается по мере накопления знаний и возможностей лабораторной диагностики (глюкоза, липопротеиды, С-реактивный белок, тканевой активатор плазминогена, гомоцистеин и др.).

Несмотря на большое число работ, посвященных изучению этиологии и патогенеза цереброваскулярных заболеваний при артериальной гипертензии, биохимические механизмы развития и прогрессирования этой патологии требуют дальнейшего изучения. Особенно перспективным представляется анализ состояния эндотелия, обеспечивающего адекватное состояние гемореологии и системы свертывания крови, контролирующего уровень асептического воспалительного процесса и регулирующего вазоактивные реакции.

Целью работы является оценка значимости основных биохимических показателей, ассоциирующихся с дисфункцией эндотелия (фактор Виллебранда, про- и противовоспалительные цитокины, реологические характеристики эритроцитов, дислипидемия), у пациентов с начальными клиническими проявлениями цереброваскулярной патологии при артериальной гипертензии.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Костыревой М.В., ее теоретическая и практическая значимость не вызывает сомнения.

## **СВЯЗЬ РАБОТЫ С ПЛАНАМИ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ОТРАСЛЕЙ НАУКИ И НАРОДНОГО ХОЗЯЙСТВА**

Диссертация Костыревой М.В. является фрагментом плана научно-исследовательской работы лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы и лаборатории гемореологии и нейроиммунологии с клинической лабораторной диагностикой Федерального государственного бюджетного учреждения “Научный центр неврологии” РАМН. Решение поставленных в диссертационной работе вопросов позволит персонализировать подходы к профилактике развития цереброваскулярных заболеваний, особенно у пациентов с начальными клиническими проявлениями цереброваскулярной патологии.

### **НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ**

Впервые у пациентов с начальными проявлениями цереброваскулярной патологии при артериальной гипертонии проведена комплексная оценка факторов, отражающих функцию эндотелия, реологические характеристики эритроцитов, уровень маркеров воспаления и их ассоциацию с выраженностью атеросклеротического поражения магистральных артерий головы.

Установлено, что в группе больных с атеросклерозом МАГ выявляется дисфункция эндотелия в виде повышения индекса TNF- $\alpha$ /IL-10, а также статистически значимого увеличения фактора Виллебранда во всех группах больных по сравнению с контролем. Агрегация эритроцитов увеличивается

по мере нарастания выраженности атеросклероза. Интенсивность агрегации эритроцитов возрастает с увеличением содержания ЛПНП и особенно триглицеридов. Установлена прямая зависимость величины амплитуды агрегации эритроцитов от уровня TNF- $\alpha$ , фактора Виллебранда и ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов, а также гомоцистеина, и отрицательная связь между фактором Виллебранда и IL-10. У больных артериальной гипертонией с начальными проявлениями цереброваскулярной патологии повышенный уровень TNF- $\alpha$ , фактора Виллебранда и триглицеридов становится причиной интенсификации дисфункции эндотелия и приводит к нарушению реологии, что при определенных условиях может увеличивать прокоагулянтный потенциал крови.

Исследование влияния длительной контролируемой антигипертензивной терапии на функцию эндотелия, реологические свойства эритроцитов, выраженность асептического воспалительного процесса выявило уменьшение дисбаланса цитокинов в виде снижения уровня TNF- $\alpha$  и увеличения IL-10 во всех группах больных. Установлено, что наибольшее положительное влияние на функцию эндотелия и реологические характеристики эритроцитов оказывает терапия блокаторами рецепторов ангиотензина II (эпросартан), по сравнению кальциевыми антагонистами и ингибиторами АПФ.

## **ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ НАУКИ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Установлено, что основные биохимические показатели, отражающие дисфункцию эндотелия, такие как, атерогенный сдвиг липидов, интенсивность воспаления, а также реологические характеристики

эритроцитов, выше у пациентов с начальными проявлениями цереброваскулярной патологии по сравнению с группой контроля и не различаются у пациентов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга и дисциркуляторной энцефалопатией I стадии. У больных с дисциркуляторной энцефалопатией I стадии по сравнению с больными с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга отмечалась более выраженная степень артериальной гипертонии, чаще встречались неблагоприятные, с точки зрения развития сердечно - сосудистых осложнений типы суточного профиля артериального давления, а также атеростеноз магистральных артерий головы, асимптомные очаги в веществе головного мозга и гипертрофия левого желудочка.

Установлена взаимосвязь между активностью воспалительной реакции и выраженностью атеросклеротического стеноза магистральных артерий головы. Показано положительное влияние контролируемой антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией и начальными клиническими проявлениями цереброваскулярной патологии на функцию эндотелия, реологические свойства эритроцитов и активность процесса асептического воспаления.

Полученные данные могут быть использованы при определении патогенетических подходов к подбору адекватной антигипертензивной терапии у пациентов с начальными проявлениями цереброваскулярной патологии, а также в разработке рекомендаций по своевременной профилактике церебральных сосудистых событий у этого контингента больных.

Автору принадлежит определяющая роль в постановке цели и задач, разработке протокола исследования, в обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно были проведены лабораторные исследования крови больных с цереброваскулярной патологией, последующая обработка и статистический

анализ полученных данных. Автором проанализировано 66 отечественных и 88 зарубежных источников литературы.

Достоверность полученных результатов обеспечивается применением современных высокотехнологичных диагностических и исследовательских методик, позволяющих объективно оценить адекватность подбора терапии и индивидуализировать тактику лечения.

При статистической обработке данных применены современные методы, адекватные поставленной цели и задачам, удовлетворяющие требованиям доказательной медицины.

Таким образом, диссертация Костыревой М.В. является законченной самостоятельной работой. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 15 работ, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК в которых полностью отражены основные результаты и выводы исследования.

Принципиальных замечаний к содержанию работы и ее оформлению нет.

## **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДАЛЬНЕЙШЕМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПОЛУЧЕННЫХ В РАБОТЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ**

Результаты и выводы диссертационной работы могут использоваться в работе амбулаторной и стационарной неврологической и лабораторной служб. Активное выявление пациентов и своевременный подбор адекватной антигипертензивной терапии на основании неврологического и лабораторного обследования может способствовать уменьшению дисбаланса биологически активных субстанций, обеспечивающих нормальную функцию эндотелия, что позволит рассчитывать на положительный эффект

целенаправленного профилактического и лечебного вмешательства и вести к улучшению качества жизни пациентов.

Результаты работы Костыревой М.В. могут использоваться для дальнейших научных исследований в научно-исследовательских коллективах по актуальной проблеме современной неврологии и биохимии, в учебном процессе для студентов, интернов, врачей (неврологов, клинических биохимиков, врачей клинической лабораторной диагностики и организаторов здравоохранения).

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Костыревой М.В. «Функция эндотелия у пациентов с артериальной гипертонией и начальными клиническими проявлениями цереброваскулярной патологии», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Ю.Я. Варакина и доктора медицинских наук, профессора В.Г. Ионовой, является научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи – оценка продолжительного влияния адекватной антигипертензивной терапии на баланс цитокинов и реологию эритроцитов, что имеет существенное значение для неврологии и биохимии.

По методическому уровню, научной новизне, практической значимости, актуальности полученных результатов диссертация Костыревой М.В. «Функция эндотелия у пациентов с артериальной гипертонией и начальными клиническими проявлениями цереброваскулярной патологии» соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.08.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертационным работам на


соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни и 03.01.04 – биохимия.

Отзыв обсужден и утвержден на научной конференции сотрудников неврологического отделения, биохимической лаборатории и кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, протокол № 9 от 09.04.2014 г.

Руководитель неврологического отделения,  
заведующий кафедрой неврологии ФУВ  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,  
доктор медицинских наук, профессор

 С.В. Котов

Руководитель биохимической лаборатории  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,  
доктор медицинских наук, профессор

 С. Тишина





## Протокол № 9

От 9.04.2014 г. научной конференции сотрудников неврологического отделения, биохимической лаборатории и кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по вопросу научно-практической значимости диссертации Костыревой М.В. «Функция эндотелия у пациентов с артериальной гипертонией и начальными клиническими проявлениями цереброваскулярной патологии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.01.11 – нервные болезни», «03.01.14 – биохимия»

**ПРИСУТСТВОВАЛИ:** научные сотрудники, в т.ч. 5 докторов и 6 кандидатов медицинских наук, врачи отделения.

**СЛУШАЛИ:** сообщение Костыревой М.В. «Функция эндотелия у пациентов с артериальной гипертонией и начальными клиническими проявлениями цереброваскулярной патологии»

**ВЫСТУПИЛИ:** профессор С.В. Котов, профессор Р.С.Тишенина, д.м.н. О.П. Сидорова, д.м.н. Е.В.Исакова.

**ПОСТАНОВИЛИ:** диссертационная работа Костыревой М.В. «Функция эндотелия у пациентов с артериальной гипертонией и начальными проявлениями цереброваскулярной патологии», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Ю.Я. Варакина и доктора медицинских наук, профессора В.Г. Ионовой, является научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной проблемы – оценка продолжительного влияния адекватной антигипертензивной терапии на баланс цитокинов и реологию эритроцитов, что имеет существенное значение для неврологии и биохимии.

По методическому уровню, научной новизне, практической значимости, актуальности полученных результатов диссертация Костыревой М.В. «Функция эндотелия у пациентов с артериальной гипертонией и начальными проявлениями цереброваскулярной патологии» соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.11 – нервные болезни и 03.01.04 – биохимия.

**Председатель конференции**  
**доктор медицинских наук**

**Секретарь конференции**

