

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

на диссертацию КОСТЫРЕВОЙ МАРИНЫ ВЛАДИМИРОВНЫ по теме:
«Функция эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией и начальными
клиническими проявлениями цереброваскулярной патологии»,
представляемой на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальностям нервные болезни (14.01.11) и биохимия (03.01.04).

Диссертация М.В. Костыревой посвящена изучению маркеров дисфункции эндотелия, про- и противовоспалительных цитокинов, параметров липидного обмена и реологических свойств эритроцитов у больных с начальными проявлениями цереброваскулярной патологии (ЦВП) и начальными стадиями артериальной гипертензией (I и II степень). Научная новизна работы обусловлена в первую очередь выбором пациентов - лица с ранними и клинически неопасными симптомами ЦВП редко обращаются в специализированные клиники, и именно поэтому системные исследования подобных групп ранее не проводились. Работа имеет и очевидную практическую направленность - определение лабораторных показателей, ассоциированных с изменениями в сосудистом русле у этих больных, позволит в дальнейшем проводить более целенаправленные действия по их выявлению и лечению.

В исследование было включено 98 пациентов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ, n = 50) и дисциркуляторной энцефалопатией I стадии (ДЭ-1, n = 48). Одним из критериев включения была умеренная артериальная гипертензия - I или II степени. Кроме того у части больных отмечались умеренные изменения магистральных артерий головы - стеноз до 30% и утолщение интимы. Основные жалобы - головная боль, ухудшение памяти и астения. Главные критерии исключения - наличие выраженных проявлений неврологической и кардиологической патологии (острые нарушения мозгового кровообращения и острый коронарный синдром в анамнезе, очаговая неврологическая симптоматика, стенокардия Ш-ГУ классов, сердечная недостаточность и др.). Таким образом, группу исследования составили больные с наиболее ранними, начальными проявлениями ЦВП в сочетании с умеренной гипертензией. В группу сравнения вошли 28 здоровых добровольцев сходного с пациентами возраста и с нормальными значениями артериального давления. Проводимые лабораторные исследования были направлены на выявления у больных прямых маркеров активации/повреждения эндотелия (гомоцистеин, количество и активность фактора фон

Вилебранда (фФВ)), и определение показателей, в той или иной степени ассоциированных с нарушениями эндотелиальной функции. К их числу относятся маркеры воспаления (С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухолей (ФНО), ревматоидный фактор (РФ) и др.) и реологические характеристики эритроцитов (способность к агрегации и дезагрегации и др.). Кроме того проводили определение стандартных параметров липидного обмена - содержание холестерина, липопротеинов и др. Для определения этих показателей в работе применялся широкий набор самых современных лабораторных методов - иммунотурбодиметрические и иммуноферментные методы, анализ агрегации тромбоцитов и эритроцитов, автоматизированный анализ ряда биохимических показателей плазмы крови. В работе также применялись современные инструментальные методы обследования больных - мониторинг артериального давления, дуплексное сканирование сосудов, компьютерная и магнитно-резонансная томография. Все полученные результаты анализировались с помощью корректных методов статистической обработки данных.

В работе М.В. Костыревой был получен ряд приоритетных результатов. Главное - это выявление выраженных изменений показателей, ассоциированных с патологическими изменениями сосудистого русла, у включенных в исследование больных с наиболее ранними проявлениями ЦВП. У этих пациентов было обнаружено: (1) повышение содержания фФВ; (2) повышение содержания ряда провоспалительных маркеров - ФНО, РФ и антистрептолизина О (АСЛО), при неизменном содержании противовоспалительного интерлейкина (ИЛ) 10; (3) ухудшение реологических свойств эритроцитов - ускорение образования агрегатов (как монетных столбиков, так и трехмерных агрегатов) и замедление дезагрегации, увеличение амплитуды и индекса агрегации. Также у этих больных наблюдалось выраженное увеличение содержания триглицеридов. Интересно отметить, что при разделении больных на разные подгруппы некоторые показатели были изменены в большей степени у больных с НПНКМ по сравнению с клинически более тяжелой группой пациентов с ДЭ-1 и/или у больных с артериальной гипертонией I степени по сравнению со II степенью (например, амплитуда агрегации и скорость образования монетных столбиков эритроцитов, содержание ФНО и АСЛО). Можно предположить, что у части больных с более выраженными симптомами ЦВП и артериальной гипертонии происходит включение компенсаторных механизмов, позволяющих частично нормализовать эти показатели. При сопоставлении больных с различной степенью атеросклеротического поражения сосудов изменение большинства показателей коррелировало с уровнем развития атеросклероза. Отдельный раздел работы

был посвящен действию антигипертензивной терапии на изучаемые лабораторные показатели. В зависимости от проводимой терапии больные были разделены на 3 группы - блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) (амлодипин), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (лизиноприл) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (эпросартан). При проведении терапии были обнаружены положительные эффекты, направленные на нормализацию целого ряда лабораторных маркеров: (1) уменьшение содержания ффВ при его повышенном уровне (БМКК); (2) уменьшение содержания гомоцистеина (ингибиторы АПФ); (3) уменьшение содержания ФИО (все виды терапии); (4) увеличение содержания ИЛ-10 (БМКК и антагонисты рецептора ангиотензина II); (5) замедление образования агрегатов и ускорение дезагрегации эритроцитов (антагонисты рецепторов ангиотензина II). Проведенное исследование впервые показало, что раннее начало антигипертензивной терапии положительно влияет на целый ряд показателей, характеризующих патологические изменения сосудистого русла у обследованных больных. В этом плане наиболее эффективными оказались антагонисты рецепторов ангиотензина II. Анализ результатов, полученных в работе М.В. Костыревой, свидетельствует о том, что их отличает, как научная новизна, так и очевидная практическая направленность, особенно с точки зрения раннего начала и выбора антигипертензивной терапии у пациентов с начальными проявлениями ЦВП.

Все разделы диссертации М.В. Костыревой отличает ясность и понятный стиль изложения. Разделы «Литературный обзор» и «Обсуждение результатов» показывают научную эрудицию автора и хорошее знание обширной литературы по изучаемым вопросам. В разделе «Полученные данные и их анализ» все результаты полностью представлены в виде таблиц и рисунков и статистически корректно обработаны. Выводы работы соответствуют поставленным задачам и отражают основные оригинальные результаты, полученные в диссертационной работе. Количество опечаток и стилистических неточностей в диссертации и автореферате невелико, однако можно заметить, что в ряде случаев в тексте диссертации отсутствуют ссылки на представленные таблицы и рисунки (например, таблицы 3.2. и 3.3, рисунки 3.2 и 3.3), а на части рисунков, представляющих данные по двум показателям, не приведены вторые оси ординат (например, рисунки 3.4 и 3.5). Возможно, что некоторые данные по выявленным корреляциям между анализируемыми показателями (например, по корреляции реологических свойств эритроцитов и параметров липидного обмена и корреляции артериального давления и содержания ФИО) следовало бы приводить в разделе «Полученные данные и их анализ», а не в разделе «Обсуждение результатов». Нужно

отметить, что указанные замечания и пожелания имеют формальный характер и несколько не снижают общее положительное впечатление от результатов работы и самой рукописи.

Таким образом, диссертация М.В. Костыревой является научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи, имеющей существенное значение для изучения патогенеза, диагностики и лечения больных с начальными проявлениями ЦВП. В работе впервые представлены доказательства патологического изменения у таких больных функции эндотелия, баланса про- и противовоспалительных цитокинов, и реологических свойств эритроцитов и продемонстрировано положительное влияние на эти показатели антигипертензивной терапии. Выводы и практические рекомендации работы обоснованы и соответствуют полученным результатам. Материалы диссертации докладывались на конгрессах и конференциях и опубликованы в рецензируемых изданиях. Все вышесказанное свидетельствует о том, что диссертация М.В. Костыревой соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям «Нервные болезни» (14.01.11) и «Биохимия» (03.01.04).

30 апреля 2014 г.

Руководитель лаб. клеточной адгезии
ФГБУ РКНПК Минздрава России
д.м.н., профессор

Подпись А.В. Мазурова заверяю
Ученый секретарь
Института экспериментальной кардиологии
ФГБУ РКНПК Минздрава России

