



«УТВЕРЖДАЮ»

директор ФГБНУ НЦН,

А. ПИРАДОВ

2018 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»

Диссертация «Клинические и лабораторно-инструментальные признаки дисплазии соединительной ткани у больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии», в 3-м неврологическом отделении и лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой.

В период подготовки диссертации соискатель Губанова Мария Владимировна обучалась в очной аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» и работала в должности лаборанта-исследователя и врача-невролога 3-го неврологического отделения.

В 2012 году окончила медицинский факультет Киевского Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца по специальности «Лечебное дело». С 2012 по 2014 год обучалась в ординатуре по специальности «Неврология» в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук. С 2014 по 2018 год обучалась в очной аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2018 году в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

**Научные руководители:**

**Добрынина Лариса Анатольевна**, доктор медицинских наук, заведующая 3-м неврологическим отделением ФГБНУ НЦН;

**Шабалина Алла Анатольевна**, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН.

**По итогам обсуждения принято следующее заключение:**

**Актуальность темы** определяется тенденцией к росту частоты встречаемости ишемического инсульта (ИИ) в молодом возрасте и диссекции внутренних сонных (ВСА) и позвоночных артерий (ПА), как ее основной причины. В последние десятилетия наметились успехи в диагностировании диссекции, связанные с информированностью неврологов и внедрением в клиническую практику прямых методов ее неинвазивной нейровизуализационной верификации. В то же время не произошло существенного улучшения понимания этиопатогенетических механизмов, что сдерживает разработку отсутствующей в настоящее время профилактики диссекции. Развитие диссекции у молодых здоровых людей без факторов сосудистого риска обосновывает необходимость изучения потенциальных клинических и лабораторно-инструментальных признаков, ассоциированных с диссекцией, для дальнейшего их использования в оценке предрасположенности к ней и проведении профилактики.

Несмотря на признание в качестве определяющего фактора развития диссекции диспластических изменений сосудистой стенки, причины последних не уточнены. Выдвинутая за рубежом концепция генетической детерминированности слабости соединительной ткани не получила своего подтверждения.



Нуждается в дальнейшем развитии, предложенная Калашниковой Л.А. и соавторами (2010), альтернативная гипотеза, предполагающая значение в развитии дисплазии митохондриальной цитопатии, с продукцией фибробластами структурно неполноценных коллагеновых и эластических волокон. Все это и обосновывает целесообразность поиска клинических признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и биохимических показателей, ассоциированных с дисплазией и митохондриальной цитопатией, а также вероятными механизмами их декомпенсации с развитием диссекции.

**Связь темы с планом научных исследований центра:** диссертационная работа Губановой М.В. выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБНУ НЦН в рамках тем научно-исследовательских работ №115013010107.

**Личное участие автора в получении результатов:** автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, в постановке цели и задач исследования, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно отобраны больные, проведен сбор анамнеза, подробный клинико-неврологический осмотр, оценка по клиническим шкалам ДСТ, разработана собственная диагностическая шкала оценки признаков ДСТ. Самостоятельно проведено электромиографическое исследование мышц и последующая обработка полученных результатов, для этого автор посещала специальные курсы по стимуляционной и игольчатой электромиографии. Принимала активное участие в проведении и расшифровки результатов ЭЭГ и зрительных ВП. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы. Аналитическая и статистическая обработка, обобщение полученных данных выполнены непосредственно автором. Подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

**Степень достоверности результатов проведенных исследований.**

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой целей и задач, использованием



в работе современных клинических, лабораторных, электрофизиологических методов исследования, применением адекватных, в соответствии с поставленными задачами, методов статистического анализа.

### **Научная новизна полученных результатов.**

Впервые в нашей стране оценены клинические и лабораторно-инструментальные признаки ДСТ у больных с диссекцией ВСА и ПА, клинически проявляющейся ИИ или острым изолированным цервико-цефалгическим синдромом.

Выделенные критерии ДСТ, ассоциированные с диссекцией ВСА и ПА можно использовать при уточнении генеза ИИ в молодом возрасте, острого изолированного цервико-цефалгического синдрома и анамнестической головной боли, а также с их помощью можно выделить группу больных, имеющих высокий риск развития диссекции. Впервые в мире у больных с диссекцией ВСА и ПА выявлено повышение уровня ФРФ-21 – чувствительного биомаркера первичной митохондриальной цитопатии, что подтверждает гипотезу митохондриальных нарушений как причины дисплазии артериальной стенки, предрасполагающей к диссекции. У больных с диссекцией ВСА и ПА установлено повышение ММП-9, ТИМП-1, сульфатированных гликозаминогликанов, снижение гидроксипролина, структурного компонента коллагена, и повышение орозомукоида, белка острой фазы, что свидетельствует о повреждении соединительно-тканной основы артериальной стенки, с вторичной воспалительной реакцией, и о нарушении синтеза коллагена. Указанные показатели могут использоваться как серологические маркеры повреждения (дисплазии) артериальной стенки, предрасполагающие к диссекции.

**Практическая значимость:** установлены признаки ДСТ, ассоциирующиеся с диссекцией ВСА и ПА, которые могут использоваться при выяснении генеза ИИ в молодом возрасте, острого изолированного цервико-цефалгического синдрома. Обнаружение 4 основных и 2 дополнительных установленных признаков ДСТ у больных молодого возраста, с головными



болями, не удовлетворяющими критериям мигрени, позволяет предполагать их связь с дисплазией стенок церебральных артерий и рекомендовать лечение, направленное на укрепление соединительной ткани. Изменение у больных с диссекцией ВСА и ПА уровня биомаркеров повреждения соединительной ткани и митохондриальной недостаточности (ММП-9, ТИМП-1, сульфатированные гликозамингликаны, гидроксипролин, ФРФ-21), особенно в первые 3 месяца заболевания, обосновывает лечебное и профилактическое применение препаратов трофического действия.

**Ценность научных работ соискателя:** теоретическое значение работы состоит в том, что ее результаты позволили выделить 4 основных и 2 дополнительных признака ДСТ, ассоциирующиеся с диссекцией ВСА и ПА, которые могут использоваться при выяснении генеза ИИ в молодом возрасте и острого изолированного цервико-цефалгического синдрома, а у молодых больных с головными болями, не удовлетворяющими критериям мигрени, позволяют предполагать их связь с дисплазией стенок церебральных артерий и рекомендовать лечение, направленное на укрепление соединительной ткани. Высокий уровень ФРФ-21 – биомаркера первичной митохондриальной недостаточности, доказывает его роль в развитии дисплазии артериальной стенки. Повышение уровней ММП-9, ТИМП-1, сульфатированных гликозаминогликанов в крови больных с диссекцией позволяют рассматривать их как биомаркеры выраженности диспластических изменений артериальной стенки, предрасполагающих к диссекции. Повышение уровня орозомукоида, белка острой фазы, особенно в первые 3 месяца заболевания, может отражать развитие воспалительных изменений в артериальной стенке в ответ на повреждение ее соединительно-тканной основы. Головная боль, имеющаяся в анамнезе половины больных с диссекцией ВСА и ПА, чаще всего обусловлена диспластическими изменениями церебральных артерий, а не центральными механизмами (гиперсенситивность нейронов коры головного мозга) как при мигрени, что согласуется с результатами ЭЭГ и зрительных ВП.



**Сведения о полноте опубликованных научных результатов:** по теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для размещения научных публикаций.

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1. Губанова, М.В. Сосудистый тип синдрома Элерса-Данло / М.В. Губанова, Л.А. Добрынина, Л.А. Калашникова // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2016. – Т.10 – №4. – С. 45-51.
2. Губанова М.В. Маркеры дисплазии соединительной ткани при диссекции магистральных артерий головы и провоцирующие факторы диссекции / М.В. Губанова, Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина, К.В. Шамтиева, А.Б. Бердалин // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2017. – Т.11 – №4. – С. 19–28.
3. Калашникова, Л.А. Разрыв интимы при дисплазии стенки средней мозговой артерии, осложнившийся тромбозом и развитием тяжелого ишемического инсульта (клинико-морфологическое наблюдение) / Л.А. Калашникова, Р.П. Чайковская, Т.С. Гулевская, Л.А. Добрынина, М.В. Губанова, М.В. Древаль, М.Ю. Максимова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2018. – (принята к публикации).
4. Калашникова, Л.А. Анамнестическая головная боль у больных с диссекцией магистральных артерий головы: клинические особенности и механизмы развития (клинико-электрофизиологическое исследование) / Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина, О.С. Корепина, М.В. Губанова, А.А. Тимирясова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2018. – (принята к публикации).

**Соответствие содержания диссертации специальности, по которой она рекомендована к защите:** материалы диссертационной работы отвечают требованиям соответствия избранной специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Высказанные в процессе обсуждения замечания и пожелания будут учтены при подготовке окончательного варианта диссертации.

Диссертационная работа **Губановой Марии Владимировны «Клинические и лабораторно-инструментальные признаки дисплазии соединительной ткани у больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий»** рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Заключение принято на расширенном заседании научных сотрудников 1, 2, 3, 6 неврологических отделений, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения лучевой диагностики, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» от 20 июля 2018 года.

На заседании присутствовало 32 человека. Результаты голосования: «за» – 32 человек, «против» – нет, «воздержались» – нет, протокол №8 от 20 июля 2018 года.

Председатель заседания:  
Заведующая 2-ым неврологическим отделением  
доктор медицинских наук, профессор

М.Ю. Максимова

Подпись доктора медицинских наук М.Ю.

Заведующая 2-ым неврологическим отделением  
доктор медицинских наук, профессор

Ученый секретарь ФГБНУ ИЦН  
кандидат медицинских наук

А.Н. Евдокименко

