

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Дамулина Игоря Владимировича на диссертационную работу Антипенко Елены Альбертовны «Хроническая ишемия головного мозга (клинико-экспериментальное исследование)», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

### **Актуальность темы выполненной работы**

Цереброваскулярные нарушения являются одной из актуальных проблем неврологии. Значительная распространенность хронических форм сосудистой мозговой недостаточности или, в соответствии с существующей классификацией, дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), обуславливает практическую значимость данной проблемы. Под ДЭ понимается состояние, проявляющееся прогрессирующими многоочаговыми расстройствами функций головного мозга, в основе которых лежит недостаточность церебрального кровообращения. Возникновение неврологических, нейропсихологических и психических нарушений при ДЭ может быть вызвано хронической недостаточностью мозгового кровообращения и(или) повторными эпизодами дисциркуляции, протекающими с явной клинической симптоматикой (в виде инсульта или транзиторной ишемической атаки) или субклинически. До настоящего времени факторы, способствующие возникновению и прогрессированию ДЭ, остаются предметом изучения. В полной мере это можно отнести и к стрессогенным

расстройствам. Также не до конца решенными остаются вопросы патогенетически обоснованного и дифференцированного лечения данной категории больных.

Диссертационная работа Е.А.Антипенко посвящена изучению определения клинической, патогенетической роли и прогностической значимости стрессовой реакции при ДЭ, а также оптимизации организационных мероприятий ведения больных. Учитывая поставленную цель и значимость научных и практических задач, решаемых в диссертации, данное научное исследование является актуальным.

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

Объем проведенного исследования, его дизайн и методология вполне адекватны и достаточны для заявленной цели работы. Проведенное автором детальное обследование 398 больных ДЭ с применением современных высокоинформативных методов исследования, включающих мониторинг АД, оценку состояния перекисного окисления липидов, подробное нейропсихологическое обследование, состояние многоуровневой стрессовой системы, вегетативного статуса, активность эндогенной антиоксидантной защиты, включение в дизайн исследования экспериментальных и клинических данных о влиянии антистрессовой терапии, комплексная оценка большого числа признаков делают репрезентативным проведенное исследование, позволило разработать важные в теоретические и практические выводы и рекомендации.

Исследование выполнено на современном научном уровне, проанализировано достаточное количество наблюдений, четко сформулированы цели и задачи, представлен оригинальный дизайн исследования.

Для статистического анализа использовались адекватные и современные методы. Такой подход позволил получить значимые результаты, сформулировать обоснованные выводы и практические рекомендации.

Новизну исследования представляет разработанная автором концепция значимости дизрегуляции многоуровневой стрессовой системы в развитии и прогрессировании ДЭ. Убедительно доказана необходимость оценки состояния показателей, отражающих реакцию на стресс. Впервые проанализировано влияние нейропротекционной и специфической антистрессовой терапии на показатели стрессовой реакции при различных стадиях ДЭ.

#### **Ценность для науки и практики**

Полученные данные о значимости стрессовых нарушений в генезе ДЭ, особенно начальных стадий этого заболевания, и возможных факторах риска позволяют оптимизировать специализированную медицинскую помощь данной категории больных.

Установлена взаимосвязь эмоционально-личностных и когнитивных нарушений и выраженности стрессовой реакции у пациентов с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью. Доказана целесообразность оценки состояния многоуровневой стрессовой системы и дифференцированного включения в терапию ДЭ препаратов антистрессового действия.

#### **Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы**

Результаты исследования могут быть использованы в практической деятельности неврологов и терапевтов стационарных и поликлинических

учреждений здравоохранения, в учебном процессе на кафедрах постдипломного образования соответствующего профиля.

### **Структура и содержание диссертации**

Объем и структура диссертации полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация изложена на 305 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 580 источников (393 отечественных и 187 зарубежных авторов), иллюстрирована 10 рисунками и 73 таблицами.

Во Введении отражено общее состояние темы, которой посвящена диссертационная работа, определена ее научная новизна и практическая значимость, что обосновывает необходимость проведения данного исследования.

В обзоре литературы подробно освещены вопросы патогенеза и лечения ДЭ, описаны современные взгляды на роль стресса в развитии острой и хронической цереброваскулярной недостаточности. Подчеркнута недостаточная изученность вопросов взаимосвязи стрессовых реакций и компенсаторных возможностей организма на разных стадиях хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Содержание обзора литературы показывает, что автором детально изучены и систематизированы работы, посвященные данному вопросу, аргументировано формулируются цель и задачи проведенного исследования. Обзор литературы стилистически выверен и читается с большим интересом.

Вторая глава посвящена описанию клинического материала, объектов экспериментального исследования, методов исследования. Представлен дизайн клинической и экспериментальной частей исследования. Результаты исследования представлены в полном объеме, отражают суть работы, наглядно иллюстрированы диаграммами и рисунками.

Было обследовано 398 больных ДЭ. Группу контроля составили 50 здоровых добровольцев в возрасте от 35 до 55 лет. Введение в критерии включения ограничения по возрасту до 55 лет позволило более точно оценить состояние стрессовой системы, исключив влияние возрастного фактора на стрессоустойчивость в пожилом возрасте. Использовались следующие методы обследования: клинико-неврологическое обследование, в том числе нейропсихологическое исследование, оценка эмоционально личностных и поведенческих особенностей, ультразвуковое исследование сосудов головного мозга, нейровизуализационное исследование, электроэнцефалография, электрокардиография, суточный мониторинг артериального давления, анализ вариабельности сердечного ритма, определение активности перекисного окисления липидов, исследование устойчивости к гипоксии, исследование стрессовых реакций крови, исследование эндогенной антиоксидантной защиты, анализ клинических исходов проведенного лечения.

Экспериментальная часть работы проводилась на 120 самцах белых крыс линии Вистар, в основной группе была смоделирована локальная ишемия головного мозга, также были сформированы группы интактных и ложнооперированных животных. Особенностью эксперимента была длительность наблюдения – 60 суток. Оценивалось различие в поведении животных, параметры окислительных процессов, стрессовые реакции,

результаты гистологических исследований. В клинической и экспериментальной части исследования применяли фармакологические модели антистрессовых препаратов и нейропротекционную терапию.

Для статистического анализа применялись адекватные методы с использованием пакета статистических программ (Statistica 6.0).

В третьей, четвертой, пятой главах и Обсуждение проводится анализ полученных данных и их обсуждение.

В результате исследования установлено, что при ДЭ наблюдается повышенный уровень тревоги и депрессии, наиболее выраженный у больных с III стадией заболевания. Это сопровождается изменением поведенческих реакций, что снижает стрессоустойчивость пациентов. Анализ вариабельности сердечного ритма свидетельствовал о нарастании регуляторных вегетативных нарушений по мере прогрессирования заболевания, что свидетельствовало о снижении компенсаторных возможностей организма в целом. Обнаружено снижение устойчивости к гипоксии у больных II и III стадии. Отмечено нарастание стрессовой реакции у пациентов с II и III стадиями заболевания по показателям адаптивных реакций крови и уровня адреналина и норадреналина в крови пациентов. При III стадии ДЭ обнаружено резкое снижение уровня восстановленного глутатиона эритроцитов, что указывает на истощение резервов антиоксидантной системы.

При моделировании хронической ишемии мозга в эксперименте было продемонстрировано, что возникшая стрессовая реакция сохраняется длительно и проявляется изменением как лабораторных, так и поведенческих показателей, что сопровождается снижением компенсаторных возможностей и выживаемости животных. Применение антистрессовой терапии у животных позволяет повысить выживаемость и

активизировать нейротрофические процессы в нервной ткани, что подтверждено данными гистологического исследования.

Полученные данные позволили существенно расширить представления о дисрегуляции многоуровневой стрессовой системы при ДЭ, ассоциированной со снижением компенсаторных возможностей организма.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы и логично вытекают из результатов собственных исследований автора и полностью отражают суть поставленных задач. Замечаний по оформлению диссертации нет.

Все выше сказанное позволяет сделать вывод о высоком методическом уровне и завершенности диссертационной работы в целом.

По теме диссертации опубликовано 57 научных трудов, из них 19 работ в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, имеется 3 патента на изобретение.

### **Оценка автореферата**

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность темы, научная новизна, практическая значимость, основные результаты и их обсуждение, выводы и практические рекомендации.

### **Замечания**

Следует остановиться на замечаниях, возникших при ознакомлении с работой.

1. Учитывая довольно молодой возраст больных (а в исследование вошли лица от 35 до 55 лет) следовало бы более детально описать имевшиеся у них нарушения и факторы, к этим

нарушениям приведшие. Отчасти этому помогла бы дифференцировка внутри групп обследованных больных, исходя из ведущего патогенетического фактора.

2. Среди Положений, выносимых на защиту, 1-е положение выглядит излишне лапидарным, поскольку – как свидетельствуют полученные автором результаты – дизрегуляция стрессовой системы при хронической сосудисто-мозговой недостаточности сопровождается не только нейропсихологическими нарушениями, но и расстройствами в других неврологических сферах (что в диссертационной работе и было показано).
3. Несколько искусственно выглядит использования метода исследования слуховых вызванных потенциалов – без детального анализа вестибулярной сферы и исследования вызванных потенциалов других модальностей.

Высказанные замечания не носят принципиального характера и не снижают ценности проведенной автором работы.

Принципиальных замечаний к выполненной работе нет.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Антипенко Е.А. «Хроническая ишемия головного мозга (клинико-экспериментальное исследование)», является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых может квалифицироваться как научное достижение, содержащее решение научной проблемы комплексного подхода к диагностике и патогнетически обоснованному лечению актуальной проблемы дисциркуляторной



энцефалопатии, имеющее существенное значение для неврологии, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие здравоохранения страны.

Работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент  
Профессор кафедры нервных болезней  
и нейрохирургии лечебного факультета  
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И.М. Сеченова»  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук,  
профессор  
Дамулин

Игорь Владимирович

Адрес: 119991, г. Москва  
Телефон: 8(499) 248-63

ail.com

ИГОРЬ ЗАВЕРЖИНО  
секретарь Ученого совета  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России  
*Игорь Завержино*  
20\_\_ г.