

## **ОТЗЫВ**

### **официального оппонента**

**доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Антипенко Елены Альбертовны «Хроническая ишемия головного мозга (клинико-экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни**

#### **Актуальность темы**

Сосудистые заболевания головного мозга – одна из ведущих причин смертности и инвалидности в мире. Значительный вклад в структуру цереброваскулярной патологии вносят доинсультные формы недостаточности мозгового кровообращения. В последние годы отмечается тенденция к «омоложению» как острых, так и хронических форм цереброваскулярной недостаточности. Хроническая ишемия головного мозга, или дисциркуляторная энцефалопатия в соответствии с отечественной классификацией сосудистых заболеваний головного и спинного мозга, выявляется у лиц трудоспособного возраста в 20-30 % случаев. Неуклонно прогрессирующее течение заболевания приводит к столь тяжким медико-социальным последствиям, как сосудистая деменция и инсульт.

Исследования последних лет значительно расширили представления о патогенезе заболевания, разрабатываются новые направления нейропротекции при острой и хронической ишемии головного мозга. Тем не менее, до настоящего времени эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий при дисциркуляторной энцефалопатии не может полностью

удовлетворить ни врачей, ни пациентов. В связи с этим изучение патогенетических механизмов развития и прогрессирования заболевания является крайне актуальным.

Известна роль стресса как дополнительного фактора риска сосудистой патологии головного мозга, однако патогенетическое значение системной стрессовой реакции при хронической ишемии головного мозга нуждается в уточнении. Индивидуальная стрессоустойчивость может быть определяющим моментом в развитии сценария заболевания. Активация саногенетических механизмов компенсации нарушенных функций – одно из перспективных направлений терапии хронической цереброваскулярной недостаточности.

Таким образом, исследование роли системной стрессовой реакции в патогенезе, формировании клинических особенностей и прогнозе дисциркуляторной энцефалопатии является актуальным.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность и новизна**

Научное исследование выполнено на значительном объеме клинического материала (398 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией первой, второй и третьей стадии). Клинические данные подтверждались результатами экспериментального исследования, которое выполнено на 120 экспериментальных животных. Продуманный дизайн позволяет корректно сопоставлять данные клинической и экспериментальной частей исследования, которые взаимно дополняют друг друга.

Применялись современные и информативные методы обследования, проведен анализ полученных результатов с тщательной статистической обработкой, соответствующий поставленным цели и задачам, что позволяет считать обоснованными и достоверными научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации.

На основании результатов клинико-экспериментального исследования автором впервые разработана концепция патогенетической роли многоуровневой стрессовой системы в развитии хронической ишемии головного мозга. Впервые обоснована необходимость и целесообразность персонифицированной оценки состояния стрессовой и антистрессовой системы и разработаны подходы к профилактике состояний нейропсихологической дезадаптации и повышению стрессоустойчивости при хронической ишемии головного мозга. Новизна подхода к исследованию состояния стрессовой системы и применению антистрессовой терапии подтверждена патентами на изобретения.

### **Ценность для науки и практики**

Убедительно доказана значимость дисрегуляции многоуровневой стрессовой системы в снижении компенсаторных возможностей организма. Обоснована необходимость включения в общую оценку состояния больных с дисциркуляторной энцефалопатией исследования эмоциональных нарушений, когнитивного статуса и показателей стрессовой системы для получения объективной оценки индивидуальной стрессоустойчивости пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Продемонстрирована возможность повышения стрессоустойчивости при применении антистрессовой терапии, ассоциированная с улучшением прогноза заболевания.

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

Результаты исследования следует активно внедрять в широкую неврологическую практику в амбулаторном и стационарном звене

здравоохранения. Основные положения, выводы и рекомендации могут быть рекомендованы к внедрению в учебный процесс на кафедрах последипломного образования для врачей неврологов.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 305 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 580 источников (393 отечественных и 187 зарубежных авторов), иллюстрирована 10 рисунками и 73 таблицами.

При написании литературного обзора автором продемонстрировано глубокое понимание проблем патогенеза хронической ишемии головного мозга и его взаимосвязей со стрессовой реакцией. Подробно описаны современные взгляды на патогенез, особенности клинической картины и подходы к лечению дисциркуляторной энцефалопатии. Освещены вопросы стрессоустойчивости, понятия стрессовой и антистрессовой систем, их влияния на компенсаторные возможности организма, способы оценки и пути коррекции дизрегуляции стрессовой системы. Подчеркивается недостаточная изученность состояния стрессовой системы и возможностей применения антистрессовой терапии при хронической ишемии головного мозга.

Во второй главе подробно описан клинический материал, методы клинического исследования. Представлено описание экспериментальной части исследования: объекта исследования, экспериментальной модели, методов исследования. Дизайн клинической и экспериментальной частей исследования логично вытекает из поставленных задач. Всего было обследовано 398 больных с первой, второй и третьей стадиями

дисциркуляторной энцефалопатии. Кроме того, была сформирована группа контроля, в которую вошли 50 здоровых добровольцев, сопоставимая по возрастному – половым характеристикам с группой пациентов. Всем пациентам проводилось клиничко-неврологическое обследование, подробное нейропсихологическое исследование, исследование 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. Через год наблюдения оценивали клинические исходы.

Экспериментальная часть работы выполнена на 120 самцах белых крыс линии Вистар. Хроническая ишемия головного мозга моделировалась путем необратимой окклюзии левой ветви средней мозговой артерии. Выделение групп интактных, ложнооперированных животных и животных с хронической ишемией головного мозга позволило оценить влияние ишемии на состояние стрессовой системы и компенсаторные возможности экспериментальных животных. Особенностью эксперимента явилась его длительность – животные наблюдались в течение 60 суток. Оценивали поведенческие реакции, стрессовые реакции крови, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности, выживаемость и данные гистологического исследования головного мозга.

В клинической и экспериментальной части применяли одинаковые методы лечения, включавшие нейропротективную терапию, антиоксидантный препарат и препарат антистрессового действия. При

статистической обработке полученных данных использован пакет программы STATISTICA 6.0.

В третьей, четвертой, пятой главах и главе «Обсуждение» проводится анализ полученных данных, их обсуждение и сопоставление с литературными данными. В результате проведенного исследования у больных с дисциркуляторной энцефалопатией выявлены эмоционально-личностные нарушения, нарастающие по мере прогрессирования заболевания и определяющие способы совладания со стрессом. Обнаружено, что реакции на фрустрирующие ситуации имеют свои особенности на различных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии. Дизрегуляторный компонент когнитивных расстройств также нарастал по мере утяжеления выраженности цереброваскулярной недостаточности.

Оригинальная методика исследования пространственного слуха позволила выявить нарушение межполушарных связей и количественно определить уровень функциональной дезадаптации головного мозга в условиях хронической ишемии.

Дизрегуляция вегетативной нервной системы продемонстрирована при исследовании вариабельности сердечного ритма и исследовании суточного ритма артериального давления. Также выявлено снижение устойчивости к гипоксии у больных 2 и 3 стадиями. У пациентов с второй и третьей стадией дисциркуляторной энцефалопатии выявлено повышение уровней адреналина и норадреналина в крови, показатели адаптивных реакций крови соответствовали реакции хронического стресса.

Проведен корреляционный анализ показателей дизрегуляции стрессовой системы с тяжестью клинических проявлений заболевания. Наиболее значимые корреляции имелись для стрессовых реакций крови, показателей вариабельности сердечного ритма, депрессии и активности антиоксидантной системы. Автором подчеркивается, что имеются индивидуальные особенности (количественные и качественные) паттернов состояния стрессовой системы.

Результаты экспериментального исследования убедительно продемонстрировали, что в отдаленном постокклюзионном периоде сохранялась стрессовая реакция крови, признаки оксидативного стресса и поведенческие нарушения, ассоциированные со снижением выживаемости и выраженностью структурных изменений головного мозга.

У животных, получавших антистрессовую терапию, повышалась выживаемость и отмечался нейротрофический эффект при гистологическом исследовании. В клинической части исследования было продемонстрировано улучшение прогноза заболевания при включении в комплекс антистрессовой терапии.

Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования, автореферат полно отражает основные положения диссертационной работы.

Полученные автором результаты доложены на авторитетных отечественных и зарубежных конференциях. По теме диссертации опубликовано 57 научных трудов, из них 19 работ в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, имеется 3 патента на изобретение. Принципиальных замечаний по диссертационной 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 решение актуальной проблемы патогенеза и патогенетического лечения дисциркуляторной энцефалопатии, имеющей существенное значение для неврологии.

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,  
заведующий кафедрой нервных болезней  
с медицинской генетикой и нейрохирургии  
доктор медицинских наук, профессор

150000 Россия, г. Ярославль, ул. Революционная

Тел. +7(4852) 30-56-41

[rector@yma.ac.ru](mailto:rector@yma.ac.ru)

Подпись д. м. н., профессора Н.Н. Спирина

Ученый секретарь

ГБОУ ВПО «Ярославский  
медицинский университет  
здравоохранения Российской Федерации»  
доцент

М.П. Потапов