

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора

Слободін Тетяни Миколаївни

на дисертаційну роботу Сохор Наталії Романівни

«Клініко-патогенетична характеристика підтипів ішемічного інсульту у гострому періоді», подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби

Актуальність теми. Актуальність теми дисертації пов'язана з медико-соціальним значенням важливого напрямку в неврології - встановлення патогенетичних механізмів підтипів ішемічного інсульту в гострому періоді на підставі вивчення гемодинамічних і метаболічних чинників та показників апоптозу для удосконалення діагностичної тактики та визначення предикторів несприятливого перебігу різних підтипів.

Серед хвороб із фатальними наслідками інсульт посідає друге місце, а також є найбільш поширеною причиною втрати працездатності. У світі у 2005 р. він став причиною 5,7 млн смертельних випадків і прогнозувалося зростання смертності внаслідок інсульту до 6,7 млн у 2015 р. і до 7,8 млн у 2030 р. В Україні склалася вкрай небезпечна ситуація, пов'язана з наслідками інсульту. Смертність від інсульту серед чоловіків у віці 47–74 років становить 606, а серед жінок – 408 осіб на 100 тис. населення. Це, відповідно, в 11,2 і 12,75 раза вище, порівняно зі Швейцарією, і в декілька разів, порівняно з іншими країнами Європи. Навіть порівняно з Росією, від якої Україна мало відрізняється за соціально- економічним розвитком та структурою системи охорони здоров'я, смертність від інсульту серед чоловіків в 1,5 рази, а серед жінок – майже у 2 рази вища.

Останнє десятиріччя відзначилось появою робіт про динамічний характер структурно-функціональних змін мозкової тканини внаслідок гострої гіперперфузії та ішемії, а також про механізми їх трансформації в інфаркт мозку. Концепція патогенетичної гетерогенності II передбачає розмаїття причин і механізмів розвитку гострого вогнищового пошкодження мозку. При цьому спільними для всіх підтипів

П є лише фінальні стадії деструктивного процесу, в той час як їхній патогенез є різним.

Попри велику кількість клінічних та експериментальних досліджень, які присвячені цьому питанню, подальшого вивчення потребують патогенетичні механізми і їх особливості при різних підтипах ішемічного інсульту. Не достатньо досліджені були стан внутрішньоклітинного антиоксидантного захисту, порушення проникності лізосомальних мембран та їх зв'язок з процесами апоптозу, мітохондріальною дисфункцією, медіаторами запалення, а також взаємозв'язки між метаболічними, імунно-запальними і гемодинамічними чинниками при різних підтипах мозкового інфаркту.

Саме тому, все вище перераховане дає підстави вважати, що дисертаційна робота, спрямована на розв'язання цих питань, є актуальною.

Зв'язок теми дисертаційної роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота Сохор Н.Р. виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України» і є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології «Дослідження клініко-патогенетичних співвідношень при захворюваннях центральної та периферичної нервової системи для розробки нових методів діагностики, лікування та реабілітації» (номер державної реєстрації: 0110U001821) (дисертант - відповідальний виконавець).

Обґрунтованість наукових досліджень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації, їхня достовірність.

Роботу виконано на сучасному науково-методичному рівні, дизайн дослідження відповідає принципам доказової медицини. Дисертаційна робота базується на достатній кількості досліджень з використанням комплексу сучасних адекватних методів: загально-клінічних та клініко-неврологічних (шкала NIHSS, шкала Бартел і модифікована шкала Ренкіна); нейровізуальних (КТ та МРТ дослідження), ультразвукових (транскраніальне дуплексне сканування екстра- та інтракраніальних

церебральних артерій, Ехо-доплерокардіографія), цитофлуориметричних (кількість лейкоцитів периферичної крові в стадії апоптозу, некрозу, з підвищеним рівнем внутрішньоклітинних АФК та кількість лейкоцитів зі зниженим рівнем потенціалу мітохондріальних мембран); біохімічних (активність каспази-3, активність Cu,Zn-СОД та Mn-СОД, активність катепсину Д, вмістом інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, СРП, ФНП- α та ІЛ-10, вміст стабільних метаболітів NO та ендотеліну-1); статистичних (сучасні методи параметричної та непараметричної статистики). Достовірність результатів дослідження забезпечена обстеженням достатньої кількості осіб – всього 482 хворих з ішемічним інсультом віком від 45 до 74 років. Висновки і практичні рекомендації добре аргументовані, логічно зв'язані зі змістом дисертації, повністю відповідають меті і поставленим завданням.

Проведено біоетичне дослідження (протокол №14 комісії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України» від 16 листопада 2012 р.) і отримано дозвіл на виконання даного дисертаційного дослідження.

Результати дисертаційної роботи Н.Р. Сохор достатньо відображені у наукових друкованих працях за темою дисертації, з яких: 23 статті (10 – одноосібно), з них 22 у фахових наукових виданнях, які рекомендовані ДАК МОН України, у т.ч. 7 – у виданнях, які цитуються у міжнародних наукометричних базах, 3 – у провідних виданнях іноземних держав, 11 тез доповідей на національних і міжнародних конференціях, конгресах і з'їздах.

Основні теоретичні та практичні положення дисертації доповідались на різного рівня вітчизняних та зарубіжних конференціях, конгресах.

Наукова новизна.

Вперше на основі комплексного, багатофакторного аналізу проведена оцінка клініко-патогенетичних характеристик різних підтипів II в гострому періоді захворювання.

Доповнено наукові дані про особливості змін церебральної гемодинаміки при різних підтипах II. Зокрема, встановлено зв'язок між тяжкістю АТІ та КЕІ на 1-шу добу з піковою систолічною швидкістю кровотоку по іпсилатеральній СМА. На 7-му добу

АТІ виявлена пряма залежність між тяжкістю інсульту з товщиною КІМ. Показано, що загальна об'ємна швидкість кровотоку залежить від підтипу ІІ. Встановлено кореляції між тяжкістю інсульту на 1-шу та 7-му добу з загальною об'ємною швидкістю кровотоку при ІІ та ГДІ.

Вперше здійснено дослідження морфометричних показників серця та параметрів центральної гемодинаміки і за результатами аналізу виділено ті фактори, які є предикторами ризику виникнення певного підтипу інсульту. Показано прогностичну роль зміни геометрії лівого шлуночка та вираженості діастолічної дисфункції на тяжкість та функціональний результат гострого періоду різних підтипів ІІ. Удосконалено діагностику і прогнозування тяжкості ГДІ та КЕІ у гострому періоді з урахуванням морфометричних показників серця (товщини ЗСЛШ, фракції викиду, розмірів ЛП та кінцево-діастолічного розміру ЛШ). Підтверджено наявність взаємозв'язків між параметрами церебральної гемодинаміки та морфометричними показниками серця при різних підтипах ІІ. Виявлено залежність загальної об'ємної швидкості кровотоку від ступеня гіпертрофії і типу ремоделювання ЛШ, незалежно від підтипу ІІ. Зокрема, показано достовірно нижчі показники СВФ при ексцентричній гіпертрофії у порівнянні з нормальною геометрією ЛШ. При ГДІ знайдено прямий зв'язок між ФВ з СВФ.

Доповнено наукові дані про клініко-патогенетичну гетерогенність змін при різних підтипах ІІ, пов'язаних з апоптозом, внутрішньоклітинним окисним стресом, цитокіновим статусом, мітохондріальною та ендотеліальною дисфункцією і їх взаємозв'язки. Вперше показано, що процеси апоптозу і некрозу відіграють найбільшу роль при АТІ та КЕІ. Доведена роль АФК-індукованого апоптозу у виникненні раннього неврологічного погіршення у пацієнтів з АТІ та КЕІ. Показано прямий вплив мітохондріальної дисфункції на перебіг гострого періоду АТІ. Встановлено, що у гострому періоді АТІ одночасно активуються два шляхи апоптозу: каспазного (пов'язаного з мітохондріальною дисфункцією) та лізосомального (через підвищення катепсинової активності). При ІІ виявлено активацію лізосомального шляху апоптозу, переважно за рахунок апоптозу ендотеліоцитів.

Вперше з'ясовано особливості динаміки внутрішньоклітинного СОД-залежного антиоксидантного захисту при різних підтипах ІІ у гострому періоді. Встановлено, що при ГДІ та КЕІ знешкодження внутрішньоклітинних АФК відбувається за рахунок активності Mn-SOD, при ЛІ та АТІ – Cu,Zn-SOD.

Уточнено патогенетичну участь АФК і катепсину D для розвитку геморагічної трансформації при КЕІ. Зокрема, показано, що внутрішньоклітинний окисний стрес та катепсиновий протеоліз впливають на виникнення геморагічної трансформації при цьому підтипі інсульту. Для прогнозування геморагічної трансформації КЕІ в якості додаткових маркерів доцільно використовувати показник рівня АФК⁺-лейкоцитів і активність катепсину D у сироватці крові на першу добу захворювання.

Уточнено роль медіаторів запалення в патогенезі різних підтипів ІІ. Підтверджено їх роль і можливе прогностичне значення в перебігу АТІ та КЕІ. Зокрема, показано зв'язок між тяжкістю обох підтипів інсульту на 14-ту добу з вмістом СРП на 1-шу добу. Встановлено залежність між морфометричними показниками серця (за даними Ехо-ДКГ) з рівнем прозапальних інтерлейкінів у гострому періоді ГДІ.

Встановлено прямі кореляції між вмістом прозапальних цитокінів з показниками апоптозу, що вказує на важливу роль медіаторів запалення у процесах апоптичної загибелі клітин у гострому періоді захворювання. Показано, що немає різниці у цитотоксичному впливі оксиду азоту як при АТІ, так і при КЕІ. В патогенезі ЛІ, базуючись на особливостях динаміки стабільних метаболітів оксиду азоту та ендотеліну-1, підтверджено важливу роль ендотеліальної дисфункції, яка має місце в патогенезі ураження дрібних судин головного мозку.

На підставі отриманих даних розроблено патогенетичну концепцію з уточненням ролі найбільш значущих патогенетичних механізмів (гемодинамічних, мітохондріальної дисфункції, внутрішньоклітинного окисного стресу та антиоксидантного захисту, процесів апоптозу і некрозу, катепсинового протеолізу) у гострому періоді різних підтипів ІІ.

Практичне значення отриманих результатів.

Проведені дослідження показують, що параметри церебральної гемодинаміки, морфометричні показники серця та інші патогенетичні механізми (апоптоз, окисний

стрес, катепсиновий протеоліз, запалення, мітохондріальна та ендотеліальна дисфункція) є важливими діагностичними критеріями різних підтипів II, що визначають їх перебіг та прогноз у гострому періоді. Врахування особливостей змін клініко-патогенетичних характеристик при різних підтипах II дозволяють своєчасно виявляти хворих з високим ризиком несприятливих наслідків у гострому періоді.

На підставі вивчення показників церебральної гемодинаміки встановлено, що найбільше прогностичне значення для тяжкості ЛІ та ГДІ у гострому періоді має швидкість загального об'ємного кровотоку, при АТІ – товщина КІМ, при АТІ та КЕІ – пікова систолічна швидкість кровотоку по іпсилатеральній СМА.

Результатами роботи показано прогностичну роль зміни геометрії ЛШ та діастолічної дисфункції на тяжкість та функціональний результат гострого періоду різних підтипів II. Встановлено, що показники центральної гемодинаміки відіграють найбільшу роль у перебігу гострого періоду кардіоеMBOLІчного і гемодинамічного інсультів. Побудовані формули, які дозволяють прогнозувати функціональний результат кардіоеMBOLІчного і гемодинамічного підтипів II на 7-му і 14-ту добу, враховуючи морфометричні показники серця (фракція викиду, кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка, товщину ЗСЛШ, розмір лівого передсердя) та вихідні значення шкали NIHSS.

Отримані в дисертації дані щодо взаємозв'язку внутрішньоклітинного окисного стресу і катепсинового протеолізу з ризиком виникнення геморагічної трансформації обґрунтовують можливість використання визначення вмісту лейкоцитів з підвищеним вмістом активних форм кисню, вільну і загальну активність катепсину D в сироватці крові в якості додаткових маркерів для прогнозування геморагічної трансформації при КЕІ.

Результати проведеного дослідження щодо залежності між рівнем СРП на 1-шу добу з тяжкістю АТІ та КЕІ на 14-ту добу дають підставу рекомендувати вихідний рівень СРП в якості прогностичного чинника для перебігу гострого періоду цих підтипів II.

Встановлення найбільш значущих патогенетичних факторів у гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту може бути підґрунтям для подальшої розробки диференційованих підходів до оптимізації лікування.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в практику неврологічних відділень Тернопільської обласної клінічної психоневрологічної лікарні, в навчальний процес кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», відділенні судинної неврології Івано-Франківської обласної лікарні.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертаційна робота Сохор Наталії Романівни, написана українською мовою, побудована за традиційною схемою, викладена на 338 сторінках комп'ютерного тексту. Робота включає вступ, огляд літератури, розділ про матеріали і методи досліджень, 5 розділів з результатами власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел. Робота ілюстрована 111 таблицями та 19 рисунками.

Список використаних джерел містить 465 посилань, з яких 101 - кирилицею, 364 – латиницею.

У вступі автором обґрунтовані актуальність теми, мета та її завдання, відмічений зв'язок з науковими програмами.

Мета роботи сформульована чітко, її розкривають 8 завдань, методики обстеження хворих адекватні.

У вступі також викладено наукову новизну роботи, її практичне значення, наведені дані про апробацію результатів дисертації та особистий внесок дисертанта. Всі ці позиції визначені чітко.

Розділ 1. «Огляд літератури» викладено на 37 сторінках, де на сучасному рівні проведено аналіз основних патогенетичних механізмів у гострому періоді ішемічного інсульту. Розділ складається з чотирьох частин, які відображають основні напрямки досліджень із проблеми, що вивчається. Перша частина торкається особливостей гемодинамічних порушень при різних підтипах ішемічного інсульту у гострому періоді, друга – ролі окисного стресу, мітохондріальної

дисфункції та апоптозу/некрозу у гострому періоді ішемічного інсульту, третя – ролі лізосомальних ферментів у патогенезі ішемічного інсульту у гострому періоді і четверта – ролі запалення у патогенезі ішемічного інсульту у гострому періоді. У висновку літературного огляду окреслені основні напрямки запланованої дисертаційної роботи.

Отже, огляд літератури свідчить про широкий діапазон знань і уміння проводити критичний науковий аналіз. Дисертантом опрацьовано багато літературних джерел, що може свідчити про обізнаність автора зі станом даної наукової проблеми і дозволило використати цю інформацію при визначенні мети та завдань дослідження.

Розділ закінчується коротким резюме, де підкреслюються основні положення, які потребують подальшої розробки.

Розділ 2. «Матеріал та методи дослідження» (12 сторінок). Дисертаційна робота виконана на основі дослідження – 482 хворих з різними підтипами ішемічного інсульту (кардіоеMBOLІчним, атеротромботичним, гемодинамічним та лакунарним). Чітко представлені демографічна, неврологічна характеристика хворих, фактори ризику. Дана характеристика методів дослідження. Звертає увагу широкий діапазон використаних методів досліджень: клініко-неврологічних, цитофлуориметричних (визначення показників апоптозу та некрозу, внутрішньоклітинного окисного стресу, мітохондріальної дисфункції), біохімічних (визначення активності каспази-3, внутрішньоклітинного антиоксидантного захисту (Cu,Zn-СОД, Mn-СОД), катепсинової активності, метаболітів оксиду азоту, ендотеліну-1, вмісту цитокінів), КТ, МРТ, дуплексне сканування судин головного мозку, Ехо-ДКГ. Обґрунтовано доцільність та інформативність цих методів для досягнення поставленої мети і виконання завдань.

Розділ 3. «Аналіз клінічної симптоматики у гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту» Викладений на 26 сторінках. Включає п'ять підрозділів.

Розділ 3 розкриває основні клінічні характеристики підтипів ішемічного інсульту, а останній підрозділ 3.5 акцентує увагу на порівняльній характеристиці факторів ризику та клінічних симптомів. Зроблені лаконічні висновки за

результатами дослідження по кожному підтипу ішемічного інсульту. Автором за допомогою методу множинної лінійної регресії визначено найбільш значимі клінічні чинники, що мали вплив на перебіг гострого періоду різних підтипів ішемічного інсульту. Матеріал викладений науковою мовою з наявністю достатньої кількості таблиць.

Розділі 4. «Особливості церебральної гемодинаміки при різних підтипах ішемічного інсульту у гострому періоді» складається з 6-ти підрозділів та викладений на 50 сторінках. В першому підрозділі розкрито особливості церебрального екстра- та інтракраніального кровоплину у хворих в залежності від віку хворих, тяжкості інсульту, розмірів вогнища. В наступних чотирьох підрозділах визначено основні показники церебральної гемодинаміки при кардіоеMBOLІЧНОМУ, атеротромботичному, гемодинамічному та лакунарному підтипах інсультів, а в останньому підрозділі наведена порівняльна характеристика визначуваних параметрів. Проведено кореляційний аналіз залежності тяжкості різних підтипів ішемічного інсульту у різні терміни гострого періоду від гемодинамічних показників.

Розділ 5. «Особливості морфометричних показників серця та центральної гемодинаміки при різних підтипах ішемічного інсульту у гострому періоді»

Розділ складається з 5-ти підрозділів, викладений на 39 сторінках. У цьому розділі представлена характеристика морфометричних показників серця при різних підтипах ішемічного інсульту в залежності від віку хворих та тяжкості інсульту. Проаналізовано особливості ремоделювання серця та діастолічної дисфункції при різних підтипах. Показано прогностичну роль зміни геометрії лівого шлуночка та вираженості діастолічної дисфункції для тяжкості та функціонального результату гострого періоду різних підтипів ІІ. Встановлено залежність між показниками центральної та церебральної гемодинаміки при гемодинамічному ішемічному інсульті. Виявлено залежність СВФ від типу ремоделювання ЛШ. Показано, що найбільший вплив на перебіг гострого періоду морфометричні показники серця мають при гемодинамічному та кардіоеMBOLІЧНОМУ інсультах. Побудовано формули, за допомогою яких можна спрогнозувати тяжкість цих підтипів інсультів на 7-му і

14-ту добу, враховуючи морфометричні показники серця (товщину задньої стінки лівого шлуночка, ФВ, КДР лівого шлуночка, розміри ЛП) та вихідну тяжкість інсульту.

Розділ 6. «Оцінка апоптозу лейкоцитів крові, внутрішньоклітинного окисного стресу та мітохондріальної дисфункції у гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту».

Даний розділ складається з 6-ти підрозділів, викладений на 52 сторінках. У даному розділі дисертанткою встановлено, що при всіх підтипах ІІ на 1-шу добу має місце мітохондріальна дисфункція, внутрішньоклітинний окисний стрес, апоптоз та некроз лейкоцитів крові. Показано, що вираженість апоптозу при лакунарному інсульті пов'язана з апоптозом ендотеліоцитів та зумовлена активацією переважно лізосомального шляху апоптозу. При атеротромботичному спостерігається одночасно активація лізосомального шляху та каспазного шляху апоптозу. Встановлено прямий вплив мітохондріальної дисфункції та мітохондрій-індукованого апоптозу на перебіг гострого періоду атеротромботичного інсульту. Проаналізовано особливості внутрішньоклітинного окисного стресу та антиоксидантного захисту при різних підтипах інсульту, зокрема показано, що при гемодинамічному та кардіоеMBOLІчному інсультах знешкодження внутрішньоклітинних АФК відбувається переважно за рахунок активності Mn-SOD, при лакунарному та атеротромботичному – Cu,Zn-SOD. Встановлено, що окисний стрес і катепсиновий протеоліз впливають на виникнення геморагічної трансформації при КЕІ. Автором показано, що для прогнозування геморагічної трансформації КЕІ в якості додаткових показників доцільно використовувати рівень АФК⁺-лейкоцитів і активність катепсину D в сироватці крові на 1-шу добу захворювання.

Розділ 7. «Дослідження стану післяішемічного локального запалення у гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту».

Розділ складається з 4-х підрозділів і викладений на 40 сторінках. У перших двох підрозділах проаналізовано динаміку цитокінового статусу в залежності від віку хворих, розмірів вогнища, тяжкості інсульту, його локалізації, наявності

раннього неврологічного погіршення, у третьому – динаміка вмісту інтерлейкінів при різних підтипах інсульту. У результаті порівняльного аналізу дисертантом показано, що рівень післяішемічного локального запалення в найбільшій мірі впливає на перебіг гострого періоду АТІ та КЕІ. Встановлено, що вміст СРП при атеротромботичному інсульті залежав від ступеня стенозу артерії, кількості уражених артерій, наявності нестабільних АСБ, при ГДІ – від типу ремоделювання серця. Встановлено достовірний зв'язок між ІММЛШ з вмістом ІІ-6 при гемодинамічному інсульті. В останньому підрозділі проаналізована динаміка вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту та ендотеліну-1 при різних підтипах інсульту. Показано, що при атеротромботичному та кардіоемболічному інсультах спостерігаються достовірно вищі показники стабільних метаболітів NO у порівнянні з іншими хворими, що зумовлено переважно їх цитотоксичними ефектами. Зростання вмісту стабільних метаболітів NO при ЛІ на 1-шу добу у порівнянні з контрольною групою також пов'язане з їх цитотоксичним впливом, який, проте, є менш вираженим, враховуючи невеликі розміри вогнища. Встановлено, що ендотеліальна дисфункція найбільш виражена при лакунарному ішемічному інсульті.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертантка уміло і фахово аналізує отримані результати дослідження, логічно підводить підсумок проведених досліджень і обґрунтовує висновки роботи. При цьому автор аналізувала власні дані в порівняльному аспекті із існуючими твердженнями різних дослідників.

На підставі отриманих даних автором розроблено патогенетичну концепцію ролі найбільш значущих факторів при різних підтипах ішемічного інсульту.

Висновки (14) повністю відповідають меті і завданням дослідження, викладені стисло, конкретно. Здобувачем наведені рекомендації щодо використання результатів дослідження в практичній діяльності.

Наукові положення та висновки дисертації слід вважати достовірними.

В плані дискусії прошу висвітлити наступні запитання:

1. Чи можливо попередити геморагічну трансформацію, використовуючи запропоновані в роботі маркери (АФК⁺-клітини периферичної крові та катепсинову активність)?
2. Чим обумовлений вплив інтерлейкінів на несприятливий прогноз атеротромботичного та кардіоеMBOLІчного інсультів у перші 14 днів і як ви бачите можливий вплив на цитокіновий статус?
3. Чи може преморбідний цитокіновий статус обумовлювати розмір вогнища і тяжкість ішемічного інсульту і чи слід проводити його корекцію?
4. При якому варіанті ішемічного інсульту найбільше страждає ремоделювання серця)?
5. Чи є розмір вогнища при кардіоеMBOLІчному ішемічному інсульті найбільш значимим предиктором несприятливого наслідку? Якщо так, то навіщо виконувати інші складні дослідження, які ви пропонуєте у роботі?
6. З чим пов'язано виникнення повторних інсультів при атеротромботичному інсульті? Чи є предиктори повторних інсультів у гострому періоді? Чи не варто запропонувати у таких випадках хірургічне втручання?
7. Що можна запропонувати з терапевтичних втручань у перші доби різних підтипів ішемічного інсульту для запобігання тяжких наслідків?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Сохор Наталії Романівни «Клініко-патогенетична характеристика підтипів ішемічного інсульту у гострому періоді» є завершеною науковою роботою, яка містить нове вирішення актуальної проблеми сучасної неврології щодо визначення патогенетичних механізмів підтипів ішемічного інсульту в гострому періоді, базуючись на результатах клініко-неврологічного обстеження, інструментального дослідження системної і церебральної гемодинаміки, біохімічних параметрів, показників процесів апоптозу та некрозу для оптимізації їх діагностики, визначення предикторів несприятливих наслідків у гострому періоді та обґрунтування оптимальної лікувальної тактики.

За актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, науково обґрунтованими результатами робота повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня

2013 року за № 567, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Офіційний опонент

професор кафедри неврології №1

Національної медичної академії післядипломної

освіти імені П.Л. Шупика,

доктор медичних наук, професор

Т.М. Слободін