

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

**доктора медичних наук, професора Гриб Вікторії Анатоліївни  
на дисертацію Сохор Наталії Романівни  
«Клініко-патогенетична характеристика підтипів ішемічного інсульту у  
гострому періоді»  
на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук  
за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби**

Докторська дисертація Сохор Наталії Романівни «Клініко-патогенетична характеристика підтипів ішемічного інсульту у гострому періоді» присвячена актуальній проблемі неврології – удосконаленню діагностичної тактики з визначенням маркерів несприятливого прогнозу різних підтипів ішемічного інсульту в гострому періоді на підставі вивчення гемодинамічних і метаболічних чинників, а також показників апоптозу.

**Актуальність теми.** Прогноз щодо ступеня функціонування хворих, що перенесли ішемічний інсульт (ІІ), залишається пріоритетною проблемою. І залежить не тільки від безпосередніх причин його виникнення, не тільки від стану гемодинамічного, колатерального, перфузійного і метаболічного резервів мозку, але й від морфометричних показників серця і параметрів центральної гемодинаміки, типу ремоделювання лівого шлуночка.

Не зважаючи на велику кількість клінічних та експериментальних досліджень, проведених за останні роки, не до кінця висвітленими залишаються особливості патогенетичних механізмів при різних підтипах ІІ, що впливають на перебіг гострого періоду. Не в повній мірі з'ясований стан внутрішньоклітинного антиоксидантного захисту, порушення проникності лізосомальних мембран та їх зв'язок з процесами апоптозу, мітохондріальною дисфункцією, медіаторами запалення. Не досліджені взаємозв'язки між метаболічними, імунно-запальними і гемодинамічними чинниками при різних підтипах мозкового інфаркту. Більшість робіт присвячено даним

експериментальних праць. А в експерименті не завжди вдається змоделювати усі патогенетичні варіанти ІІ, і тому експериментальні дані часто неможливо екстраполювати у клінічній практиці. Необхідність вирішення цих проблем обумовлює актуальність роботи.

Всі ці питання були предметом розгляду роботи Н.Р. Сохор.

Дисертаційна робота є фрагментом планової НДР кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України» «Дослідження клініко-патогенетичних співвідношень при захворюваннях центральної та периферичної нервової системи для розробки нових методів діагностики, лікування та реабілітації» (номер державної реєстрації: 0110U001821).

**Мета дослідження** – 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.

**Завдання** роботи відповідають меті, окреслюють необхідність ретельного аналізу клініко-неврологічного статусу хворих, особливостей їх церебральної та центральної гемодинаміки із врахуванням морфометричних показників серця; даних апоптозу, внутрішньоклітинного окисного стресу, мітохондріальної дисфункції, стану післяішемічного локального запалення у гострому періоді різних типів ІІ.

**Об'єкт дослідження:** підтипи ішемічного інсульту в гострому періоді.

**Предмет дослідження:** клініко-неврологічні особливості, параметри церебральної та центральної гемодинаміки, цитокіновий статус, внутрішньоклітинний окисний стрес, мітохондріальна дисфункція, показники апоптозу, катепсиновий протеоліз, показники ендотеліальної дисфункції.

Дисертанткою застосовані сучасні **методи дослідження**, які є адекватними щодо поставлених завдань та високоінформативними:

- загально-клінічні методи з визначенням ступеня порушення неврологічних функцій за шкалою NIHSS, ступеня порушення життєдіяльності за індексом Бартел, функціонального виходу інсульту за модифікованою шкалою Ренкіна;

- інструментальні (КТ та МРТ головного мозку з метою верифікації діагнозу, транскраніальне дуплексне сканування, Ехо-ДКГ);

- лабораторні: біохімічні з визначенням активності катепсину D, мітохондріальної та внутрішньоклітинної СОД, каспази-3; імуноферментні з визначення вмісту медіаторів запалення, стабільних метаболітів оксиду азоту, ендотеліну-1; цитофлуориметричні з визначенням кількості лейкоцитів крові у стадії апоптозу, некрозу, з підвищеним внутрішньоклітинним вмістом активних форм кисню (АФК) та зниженим мітохондріальним потенціалом;

- статистичні методи із застосуванням U-критерія Wilcoxon-Mann-Whitney або t-критерію Wilcoxon залежно від залежності вибірок; з визначенням біваріантної рангової кореляції. Для прогнозування тяжкості II у гострому періоді використано статистичний метод лінійної множинної регресії з визначенням коефіцієнту множинної кореляції (R).

До найбільш значущих положень **наукової новизни отриманих автором результатів** можна віднести наступні.

За результатами аналізу даних морфометричних показників серця та параметрів центральної гемодинаміки, що здійснено вперше у хворих у гострий період II, 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 II.

Підтверджено наявність взаємозв'язків між параметрами церебральної гемодинаміки та морфометричними показниками серця при різних підтипах II.

Показано достовірно нижчі показники церебрального кровотоку при ексцентричній гіпертрофії у порівнянні з нормальною геометрією ЛШ.

Доповнено наукові дані про клініко-патогенетичну гетерогенність змін при різних підтипах II, 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 атеротромботичному інсульті (АТІ) та кардіоемболічному інсульті (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: каспазний (пов'язаного з мітохондріальною дисфункцією) та лізосомального (через підвищення катепсинової активності). При лакунарному інсульті (ЛІ) виявлено активацію лізосомального шляху апоптозу переважно за рахунок апоптозу ендотеліоцитів.

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

Уточнено патогенетичну участь АФК і катепсину D для розвитку геморагічної трансформації (ГТ) при КЕІ. Зокрема показано, що внутрішньоклітинний окисний стрес та катепсиновий протеоліз впливають на виникнення ГТ при цьому підтипі інсульту. Для його прогнозування при КЕІ в якості додаткових маркерів доцільно використовувати показник рівня АФК<sup>+</sup>-лейкоцитів і активність катепсину D у сироватці крові на першу добу захворювання. Так, вміст АФК<sup>+</sup>-лейкоцитів у периферичній крові вищий, ніж 40% від загальної кількості лейкоцитів одночасно зі зростанням загальної активності катепсину D вище, ніж 4,5, та вільної активності катепсину D понад 3,5 нмоль тирозину/ (хв\*мг білка) можуть бути предикторами розвитку геморагічних ускладнень.

Уточнено роль медіаторів запалення в патогенезі різних підтипів II. 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. Показаний зв'язок між вмістом ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 з індексом маси міокарда лівого шлуночка при даному підтипі II.

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 II. Не виявлено 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.

Розроблено патогенетичну концепцію з уточненням ролі найбільш значущих патогенетичних механізмів (гемодинамічних, мітохондріальної дисфункції, внутрішньоклітинного окисного стресу, процесів апоптозу і некрозу, катепсинового протеолізу) у гострому періоді різних підтипів II.

Вищенаведені положення наукової новизни не викликають заперечень.

**Практичне значення отриманих результатів.** Проведені дослідження довели, що параметри церебральної гемодинаміки, морфометричні показники серця та інші патогенетичні механізми є важливими діагностичними критеріями різних підтипів II, що визначають прогноз інсульту ще в 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 іпсілатеральній СМА.

Показано прогностичну роль зміни геометрії ЛШ та діастолічної дисфункції на функціональний результат різних підтипів II. Показники центральної гемодинаміки відіграють найбільшу роль у перебігу гострого періоду КЕІ та ГДІ. Побудовані формули для прогнозування функціонального

результату КЕІ й ГДІ на 7-му і 14-ту добу, враховуючи досліджувані морфометричні показники серця та вихідні значення шкали NIHSS.

Отримані дані щодо взаємозв'язку внутрішньоклітинного окисного стресу і катепсинового протеолізу з ризиком виникнення ГТ обґрунтовують можливість використання визначення вмісту лейкоцитів з підвищеним вмістом АФК і активність катепсину D в крові в якості додаткових маркерів для прогнозування ГТ при КЕІ.

Результати проведеного дослідження щодо залежності між рівнем С-реактивного протеїну (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 ІІ.

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

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Автор особисто провела інформаційний пошук, аналіз літературних джерел за темою дисертації. Всі клінічні дослідження, статистична обробка отриманих результатів, узагальнення та інтерпретація результатів дослідження 482 хворих проведені автором самостійно. Дисертантом особисто сформульовані наукові висновки. Клінічні та інструментальні методи обстеження проведені на кафедрі неврології, психіатрії, наркології та медичної психології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського", на базі Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні, лабораторні дослідження виконані на кафедрі клініко-лабораторної діагностики, в міжкафедральній науково-клінічній лабораторії ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського", НДЛ порівняльної біохімії та молекулярної біології Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка.

Результати досліджень неодноразово доповідалися на науково-практичних конференціях та з'їздах фахівців України (2012 – 2016 рр).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 34 наукових праці, у тому числі 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.

**Структура дисертації.** Дисертація викладена на 338 сторінках друкованого тексту (з них 310 сторінок основного тексту) і складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Бібліографічний список складається з 465 джерел, з яких 101 – кирилицею, 364 – латиницею. Робота ілюстрована 111 таблицями та 19 рисунками.

У ВСТУПІ згідно чинних вимог викладено усі кваліфікаційні положення дисертації.

РОЗДІЛ 1 «Огляд літератури» викладений на 37 сторінках, містить аналіз літературних джерел за чотирма основними напрямками: 1) особливості гемодинамічних порушень при різних підтипах ішемічного інсульту у гострому періоді; 2) роль окисного стресу, мітохондріальної дисфункції та апоптозу; 3) роль лізосомальних ферментів у патогенезі ішемічного інсульту у гострому періоді; 4) роль запалення у патогенезі ішемічного інсульту у гострому періоді. Огляд написано ґрунтовно, цікаво, із залученням великої кількості сучасних наукових джерел. Їх аналіз використано для обґрунтування обраного напрямку та методів дослідження.

У РОЗДІЛІ 2 «Матеріал та методи дослідження» подано клінічну характеристику досліджених 482 хворих з різними підтипами ішемічного інсульту з верифікацією діагнозу II за даними КТ або МРТ. За віком пацієнтом було поділено на 2 вікові групи: у I групі вік складав 45-59, у II групі – 60-72

роки; хворі досліджувалися тричі: на 1-шу, 7-му і 14-ту добу захворювання. Відповідно до розмірів патологічної щільності за даними КТ та МРТ досліджувані були розподілені на 3 групи: з малими П (до 10 см<sup>3</sup>) - 33,4 %, середніх розмірів (10-100 см<sup>3</sup>) – 48,8 %, великими П (>100 см<sup>3</sup>) – 17,4 % випадків. Динаміку неврологічного статусу при півкульному інсульті оцінювали за шкалою NIHSS, при інсульті у вертебро-базиллярному інсульті – за шкалою Hoffenberth. Відповідно до шкали NIHSS виділяли легкі П (до 5 балів) – 28,6 %, середньої тяжкості (6-13 балів) – 48,5 %, тяжкі П (14-20 балів) – 19,3 % і дуже тяжкі інсульти (більше 20 балів) – 3,5 % випадків.

Застосовані методи дослідження відповідають поставленій меті та завданням.

У РОЗДІЛІ 3 «Аналіз клінічної симптоматики у гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту» подано результати клініко-неврологічного обстеження. Розділ поділяється на 4 підрозділи за типом П, встановлення яких базується відповідно до критеріїв TOAST, зокрема KEI, АТІ та ЛІ. Окремо виділено критерії діагностики ГДІ.

В кожному підрозділі описана детальна характеристика клінічних проявів різних типів П у досліджуваних пацієнтів. У дисертації відсутня характеристика хворих з невідомою причиною інсульту за патогенетичним підтипом критеріїв TOAST, тобто автор включила тільки випадки з чітко встановленою причиною мозкової катастрофи.

Дисертантом дана характеристика проведеної первинної профілактики інсульту досліджуваних пацієнтів за Рекомендаціями з первинної профілактики інсульту (ANA/ASA, 2014р), яка виявилася або не коректно призначеною, або не виконаною хворими, або власне пацієнти виявилися резистентними до неї.

Так, при KEI: лише 44,8% отримували антиагреганти постійно, 28,8% - епізодично (!!!), 5,6% – приймали антикоагулянти, 32,8% постійно приймали гіпотензивні середники, 20,8% - епізодично.



При АТІ: 55,7% отримували антиагреганти постійно, 19,7% - епізодично, 41,8% постійно приймали гіпотензивні середники, 12,3% - епізодично, 14,8% (!!!) - статини.

При ГДІ: 25% отримували антиагреганти постійно, 11,2% - епізодично, 33,6% постійно приймали гіпотензивні середники, 26,7% - епізодично, 4,3% - статини.

Ця інформація є досить цінною, оскільки в якийсь мірі характеризує роботу первинної ланки в даному регіоні України.

За підрозділами автору вдалося проаналізувати вплив різних чинників, що потенційно могло б впливати на вихід після інсульту, на прогноз щодо функціонального дефіциту.

Останній 5-й підрозділ присвячений сумарній, порівняльній характеристиці факторів ризику, клінічної симптоматики при різних підтипах інсульту, що включені в роботу. Відмічено, що внесок різних етіочинників, зокрема ТІА в анамнезі, ГХ, ЦД, гіперхолестеринемія, ІХС, серцева аритмія у перебіг та прогноз різних типів інсульту відрізнявся серед різних вікових груп, тому зрозумілий розподіл дисертантом всіх пацієнтів за віком.

Автором встановлено, що при КЕІ спостерігався найважчий неврологічний дефіцит у гострому періоді, найвища смертність і найвиразніший функціональний дефіцит впродовж 14 днів після захворювання. Ранній рецидив інсульту був найбільш поширеним при АТІ. Найлегший перебіг, найкращий вихід типовий для хворих з ЛІ.

В РОЗДІЛІ 4 «Особливості церебральної гемодинаміки при різних підтипах ішемічного інсульту у гострому періоді» проаналізовано ступінь стенотичного ураження МАГ у гострому періоді різних підтипів ІІ.

Окремі підрозділи присвячені характеристиці стану МАГ, швидкості кровотоку та стану периферичного опору судин при різних підтипах інсульту. Така детальна інформація про зазначені характеристики церебрального кровотоку дала можливість зробити висновок про найбільш значимий вплив стану гемодинаміки на прогноз інсульту.

Так, при застосуванні методу лінійної регресії було встановлено, що у гострий період КЕГ пікова систолічна швидкість кровотоку по СМА найбільш впливала на тяжкість перебігу захворювання. Дивним здалося такий самий виражений вплив цього показника на тяжкість стану при АТІ, хоч теоретично мало б місце вплив ехогенності АС бляшок або ж вираженість стенозу МАГ. При ГДІ дисертант робить акценти на зниженні загального об'ємного кровотоку мозку, зазначаючи, що власне при цьому типі інсульту найбільш страждає перфузія мозку внаслідок розладів системного кровотоку, тобто внаслідок екстрамозкових причин. І, можливо, відсутність змін загального об'ємного кровотоку при ЛІ, тобто достатня перфузія мозку є прогностично позитивним моментом при цьому типі інсульту. Встановлено, що супутнє атеросклеротичне ураження МАГ впливає на тяжкість ЛІ на 7-у і 14-у добу захворювання.

В підсумку зроблено висновок, що діаметр артерій каротидного басейну, зокрема ЗагСА та ВСА залежав від патогенетичного типу ІІ. Так, найбільш значимі структурні зміни, характерні для ураження МАГ при ГХ, виявлені у хворих з ЛІ та ГДІ.

Отже, автор підкреслює особливості церебрального кровотоку залежно від підтипу інсульту, що в подальшому може слугувати критерієм, що впливатиме на прогнозування неврологічного дефіциту в хворих з ІІ.

РОЗДІЛ 5 присвячений особливостям морфометричних показників серця та центральної гемодинаміки при різних підтипах ішемічного інсульту у гострому періоді.

Очікуваним був результат, отриманий при аналізі морфометричних показників серця при КЕІ: найбільш вплив на церебральну гемодинаміку мав показник ФВ, а достовірний вплив на кровотік по СМА визначено при збільшенні розмірів лівого шлуночка понад 5 см. Найбільш несприятливим для перебігу АТІ було підвищення відносної товщини міокарду більше 0,50, наявність концентричної гіпертрофії та концентричного ремоделювання при знижених параметрах центральної гемодинаміки: ударного об'єму,

хвилинного об'єму крові та серцевого індексу. Прогноз при АТІ з вираженим ремоделюванням міокарду на залежав від віку пацієнтів.

Цікавим виявився факт, що при АТІ, ЛІ та ГДІ діастолічна дисфункція серця впливала на ступінь функціонального відновлення.

За допомогою методу множинної лінійної регресії було вибрано ряд показників з найбільшою прогностичною вагою щодо тяжкості неврологічного дефіциту після інсульту й після розрахунку та званого інтегрального показника спрогнозувати тяжкість різних патогенетичних інсультів. В дисертації наведено приклад прогнозованих даних та даних спостережень при ГДІ на 7-й день захворювання у вигляді рисунку-графіка.

У РОЗДІЛІ 6 представлено результати оцінки апоптозу лейкоцитів крові, внутрішньоклітинного окисного стресу та мітохондріальної дисфункції залежно від підтипу інсульту.

Вивчення процесів апоптозу та некрозу у хворих у гострому періоді ІІ проводилося за вмістом лейкоцитів у стадії апоптозу (ANV<sup>+</sup>-клітини) та у стадії некрозу (PI<sup>+</sup>-клітини), а ступінь мітохондріальної дисфункції визначали за вмістом клітин крові із зниженим мембранним потенціалом мітохондрій (Mito<sup>+</sup>-клітини) у крові. Паралельно вивчали ступінь окисного стресу, при цьому маркером слугували лейкоцити крові із підвищеним внутрішньоклітинним вмістом АФК.

Достовірно вищий, ніж при інших ІІ, вміст ANV<sup>+</sup>-клітин виявлено при АТІ. Вираженість внутрішньоклітинного окисного стресу, що проявлялася підвищеним вмістом АФК у лейкоцитах, була найвищою при КЕІ, особливо значимо – при ГТ. Автор пов'язала це з ранньою реперфузією при мозковій емболії, під час якої починає генеруватися найбільша кількість АФК.

Особливо сильна залежність між кількістю Mito<sup>+</sup>- та ANV<sup>+</sup>-клітин спостерігалася при АТІ ( $r=0,84$ ,  $p=0,004$ ); це свідчить про те, при мітохондріальний шлях ініціації апоптозу найбільш виражений при АТІ. Найменш виражені процеси мітохондріальної дисфункції та апоптозу спостерігалися при ЛІ.

Автором зроблено висновок, що процеси апоптозу не лише відіграють важливу роль у наростанні неврологічної симптоматики в найгострішу фазу інсульту, але й впливають на повільний ступінь функціонального відновлення: високий рівень PI<sup>+</sup> та ANV<sup>+</sup>-клітин на 1-шу добу II є несприятливим для регресу неврологічного дефіциту у гострому періоді.

Аналіз динаміки активності каспази-3 при різних підтипах II показав достовірне її зниження при ЛІ та ГДІ. Після встановленого зв'язку між активністю каспази-3 з вмістом ANV<sup>+</sup>-клітин ( $r=-0,58$ ;  $p=0,006$ ) і кількістю АФК<sup>+</sup>-клітин ( $r=-0,61$ ,  $p=0,009$ ) автор робить припущення, що висока активність каспази-3 сприяє апоптозу лейкоцитів та призводить до зменшення кількості клітин з підвищеним окисним стресом.

У гострому періоді II виявлено порушення стабільності мембран лізосом, що проявлялося виходом катепсину D у цитоплазму клітин з наступним достовірним зростанням у крові його загальної та вільної активності у порівнянні з КГ.

Окремий підрозділ був присвячений динаміці активності маркера стану АОЗ - СОД залежності від ступеня тяжкості інсульту: при легкому II активність СОД зростала, при середньо тяжкому і тяжкому – знижувалася. Активність усіх СОД (особливо мітохондріальної) знижувалася при інфарктах середнього і великого розмірів та у хворих з набряком. У відповідь на зростання ефекторів апоптичної клітинної смерті активуються механізми внутрішньоклітинного АОЗ. Відмічена залежність між показником вільної активності катепсину D з активністю Mn-СОД на 1-шу ( $r=-0,47$ ,  $p=0,020$ ) і 7-му ( $r=-0,50$ ,  $p=0,018$ ) добу II.

7 РОЗДІЛ дисертаційної роботи «Дослідження стану післяішемічного локального запалення у гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту». Одним з найважливіших характеристик гострофазового запалення вважається СРП, середні показники якого перевищували його нормальний рівень у 78,5% випадків проти очікуваних 100%, що відображає не тільки імунне запалення, але й реакцію організму на стресову ситуацію. Виявилось,

що у 15% був нормальний рівень СРП, що пояснюється індивідуальною імунологічною реактивністю хворих та тим, що при інсульті не завжди виникає вивільнення всіх гострофазних речовин.

Аналіз показників цитокінового статусу у хворих з різними підтипами ІІ виявив найбільше зростання вмісту прозапальних інтерлейкінів при АТІ, що, ймовірно, зумовлено старшим віком даної категорії хворих і тяжчим ступенем неврологічного дефіциту.

Автор доводить, що хворі з вищим вихідним рівнем ІЛ-10 мали менший неврологічний дефіцит навіть при відносно високих цифрах прозапальних цитокінів, що має суттєве значення у прогнозуванні виходу інсульту.

У ПІДСУМКУ дисертації подано стислий аналіз одержаних результатів, їх порівняння з аналогічними результатами вітчизняних та іноземних праць.

Проведені дослідження дозволили виділити найбільш значущі патогенетичні чинники у гострому періоді різних підтипів ІІ, наведені схематично, які можуть бути підґрунтям для подальшої розробки диференційованих підходів до оптимізації лікування.

**ВИСНОВКИ.** Перший. В дисертації здійснено теоретичне узагальнення та наведено нове вирішення актуальної наукової проблеми, що полягає у встановленні 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.

У решти 13 висновках дисертаційної роботи повністю відображені отримані автором результати. Принципових зауважень до висновків немає. Єдине зауваження стосується їх об'єму.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ** витікають з отриманих наукових результатів, вони змістовні і вже пройшли достатню клінічну апробацію.

Список використаних джерел містить 465 найменувань, з яких 101 кирилицею, 364 латиницею. Переважна частина джерел - за останні 5 років.

В **Авторефераті** дисертації та опублікованих наукових працях усі наукові результати, положення, висновки і рекомендації автора відображені повністю. Текст автореферату і дисертації ідентичний.

Кількість наукових друківаних праць за темою дисертації і фахові видання, в яких вони опубліковані, відповідають чинним вимогам.

Хотілося би почути у дискусії відповіді дисертанта на декілька запитань. Дисертація Сохор Н.Р. в цілому містить відповіді на них, проте, нам здається доцільним підвести певний підсумок.

1. Чому в дослідження було включено хворі з ГДІ? Адже цей підтип не входить у класифікацію II за патогенетичними підтипами TOAST? Чи включали у дослідження хворих з інсультом невстановленої етіології (5 підтип за класифікацією TOAST)?

2. Питання стосується впливу гіпертрофії ЛШ на тяжкість інсульту. Чи це є опосередкований чи безпосередній вплив?

3. Чим пояснюється ГТ, яка описана тільки при КЕІ, і відсутність її при інших типах інсульту?

4. На вашу думку, чому ТІА у досліджуваних хворих виникали тільки при АТІ? Чи мало місце ТІА при ГДІ та КЕІ?

**Висновок.** Дисертація Сохор Н.Р. відповідає зазначеній спеціальності 14.01.15 – нервові хвороби та профілю Спеціалізованої вченої ради Д 26.613.01.

Матеріали та висновки кандидатської дисертації Сохор Н.Р. не використовувалися нею при написанні докторської дисертації.

В дисертаційній роботі Сохор Н.Р. отримані нові науково обґрунтовані розробки в неврології, що забезпечують розв'язання значної прикладної проблеми – удосконалення діагностики для встановлення найбільш значущих патогенетичних механізмів різних підтипів II у гострому періоді, які впливають на функціональний результат інсульту.

Дисертаційна робота Сохор Н.Р. **«Клініко--патогенетична характеристика підтипів ішемічного інсульту у гострому періоді»** на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби відповідає усім вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 та профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.613.01 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за згаданою спеціальністю.

Офіційний опонент

завідувач кафедри неврології та нейрохірургії

ДВНЗ «Івано-Франківський

національний медичний університет»,

доктор медичних наук, професор

Гриб В.А.