

**ВІДГУК**  
**на дисертацію Демченко Аліни Вікторівни**  
**«Хронічна ішемія мозку (аспекти патогенезу,**  
**діагностики та лікування»**  
**на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук**  
**за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби**

**Актуальність теми.** Хронічна ішемія мозку є глобальною медико-соціальною проблемою у світі. Висока розповсюдженість (2,5 млн хворих на ЦВЗ в Україні), високі показники інвалідності і смертності, соціальні наслідки захворювання обумовлюють актуальність не тільки ранньої діагностики, але й своєчасного призначення адекватної патогенетичної терапії для попередження тяжких ускладнень і прогресування ХІМ.

На сьогодні багатьма науковими дослідженнями доведена багатofакторність механізму розвитку ХІМ.

Проте жоден з вивчених факторів в цілому не пояснює розвиток і вираженість когнітивних та психоемоційних порушень, як найбільш поширених проявів ХІМ, а також клінічні прояви по мірі прогресування хвороби.

І при величезній кількості наукових праць, присвячених вивченню етіопатогенезу, діагностики та лікування ХІМ на сьогодні залишаються не повністю з'ясованими або суперечливими питання про вміст біомаркерів та стан антиоксидантної системи глутатіону, яка відіграє провідну роль у зменшенні проявів оксидативного стресу, як основної ланки розвитку і прогресування ХІМ. В останні роки багато уваги приділяється пошукам біохімічних аспектів когнітивної діяльності, виявленню біохімічних маркерів когнітивного дефіциту.

Не до кінця з'ясованими є залежність молекулярно-біохімічних змін від стадії ДЕ, вираженості КР, стану судинної стінки брахіоцефальних артерій (БЦА) та структурних змін головного мозку, що і обумовлює

необхідність їх подальшого детального вивчення у хворих на ХІМ. На сьогодні перспективним напрямком дослідження залишається вивчення особливостей окислювальної модифікації білків (ОМБ), активності системи глутатіону, вмісту гомоцистеїну (ГЦ) та стабільних метаболітів оксиду азоту (NO) у хворих з різними стадіями ДЕ.

Недостатньо наукових даних про негативний вплив гіпергомоцистеїнемії на прогресування ХІМ та когнітивних розладів. Враховуючи розвиток реакцій глутаматно-кальцієвого каскаду та зміни в структурі NMDA-рецепторів в патогенезі церебральної ішемії перспективним є визначення рівня антитіл до NR2-субодиниці NMDA-рецептора, як біологічного маркера ішемії мозку при різних стадіях ДЕ. Вивчення патобіохімічних механізмів, які індукуються ішемією/гіпоксією головного мозку та стають основою вторинного ураження речовини головного мозку і розвитку когнітивного дефекту, мають як теоретичний інтерес, так і практичну значущість, визначаючи напрямки патогенетичної терапії ішемічного ураження головного мозку. За літературними джерелами не виявлено даних щодо диференційованого підходу до застосування нейропротективних препаратів та оцінки ефективності їх впливу на стан системи глутатіону при експериментальній ХІМ.

Зважаючи на перелічене, проблема ХІМ потребує комплексного клініко- неврологічного, нейропсихологічного, молекулярно-біохімічного, нейрофізіологічного методів дослідження для патогенетичного обґрунтування лікувальної тактики при ХІМ. Отже, враховуючи вищезазначене дана наукова робота є своєчасною та актуальною.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових досліджень кафедри нервових хвороб Запорізького державного медичного університету та є фрагментом науково-дослідної роботи за темою: «Оптимізація діагностичних та лікувально- реабілітаційних заходів у хворих з гострими

та хронічними порушеннями мозкового кровообігу» (номер державної реєстрації 011311000798). Автор є співвиконавцем цієї роботи.

**Ступінь обґрунтованості наукових досліджень, положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність.**

Основні наукові положення дисертації, її висновки та рекомендації є обґрунтованими та достовірними, оскільки базуються на достатньому за обсягом клінічному матеріалі (405 осіб, з яких 355 хворих на ХІМ та 50 осіб без ознак цереброваскулярних захворювань, які склали контрольну групу), адекватному методичному та методологічному підході, всебічному аналізі отриманих результатів дослідження з використання сучасних статистичних методів обробки.

Дисертаційна робота базується на результатах багатофакторного клініко-параклінічного дослідження, в якому вивчено особливості клініко-неврологічних, нейропсихологічних, нейрофізіологічних, молекулярно-біохімічних, гемодинамічних та нейровізуалізаційних параметрів хворих на ХІМ, що дало змогу уточнити патогенетичну концепцію ХІМ, оптимізувати діагностичні заходи, визначити молекулярно-біохімічні чинники прогресування ХІМ та обґрунтувати оптимізований комплекс лікування хворих на ХІМ.

Метою роботи було удосконалення діагностичних заходів при ХІМ шляхом уточнення патогенетичних аспектів, базуючись на комплексному дослідженні клініко-неврологічних, нейропсихологічних, нейрофізіологічних, молекулярно-біохімічних, гемодинамічних і нейровізуалізаційних особливостей, визначення чинників прогресування ХІМ та оптимізація лікувальної тактики.

Сформульовані задачі дослідження відповідають меті дисертаційної роботи, є чіткими, логічними.

Для досягнення мети і виконання поставлених завдань в роботі використано комплекс методів дослідження, які є сучасними та

інформативними, а саме: загально-клінічне, неврологічне, нейропсихологічне з використанням шкали оцінки вищих психічних функцій - Mini Mental State Examination (MMSE), батареї тестів на лобову дисфункцію (БТЛД), Монреальської шкали когнітивної оцінки (MoCA), тесту малювання годинника (ТМГ), таблиць Щульте, шкали тривожності Спілбергера-Ханіна, шкали депресії Бека, схеми О.М. Вейна для виявлення ознак вегетативних порушень, опитувальника J. Katon для виявлення панічних атак; біохімічне та імуноферментне – ліпідний спектр (загальний холестерин (ХС), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцериди), гемостатичні показники (протромбіновий час, протромбіновий індекс, міжнародне нормалізоване відношення, фібриноген), стабільні метаболіти NO, система глутатіону плазми крові та гемолізату еритроцитів (відновлений глутатіон (ВГ), глутатіонредуктаза (ГР), глутатіонтрансфераза (ГТ), глутатіонпероксидаза (ГПО), відновлені (SH)-групи тіолів, показники ОМБ, каталаза, супероксиддисмутаза (СОД), ГЦ, маркери ураження головного мозку (білок S100B, антитіла до NR2-пептиду); магнітно-резонансна томографія (МРТ) або комп'ютерна томографія (КТ); дуплексне сканування (ДС) брахіоцефальних судин; нейрофізіологічне дослідження – комп'ютерна електроенцефалографія (ЕЕГ) з КВП Р300 головного мозку, викликані шкірні вегетативні потенціали (ВШВП); експериментальне моделювання ХІМ у білих щурів; статистичні.

Дизайн дослідження відповідає принципам доказової медицини.

Усі наукові положення, висновки та рекомендації є обґрунтованими, впливають із змісту роботи, мають наукове та практичне значення. Отриманий у дослідженні фактичний матеріал представлений у вигляді 107 таблиць (з яких 50 подано у додатках) та 31 рисунку. Список використаних джерел складається з 475 праць, з яких (274 – кирилицею та 201 – латиницею), що в цілому є достатньо для аналізу стану обраної наукової проблеми.

Враховуючи все зазначене вище, можна вважати, що наукові положення, висновки, практичні рекомендації, отримані у процесі роботи результатів є обґрунтованими та достовірними.

### **Новизна наукових положень, висновків та рекомендацій.**

Дисертантом на основі інтегрального вивчення клініко-неврологічних, нейропсихологічних, нейрофізіологічних, молекулярно-біохімічних, гемодинамічних та нейровізуалізаційних особливостей у хворих на ХІМ доповнена патогенетична концепція ХІМ з визначенням молекулярно-біохімічних чинників її прогресування та обґрунтуванням оптимізованого лікувального комплексу.

Вперше дано комплексну оцінку змінам ендогенної антиоксидантної системи глутатіону та глутатіон-залежних ферментів (ГТ, ГР, ГПО) в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів, показників спонтанної та стимульованої ОМБ, біомаркерів (ГЦ, антитіл до NR2-пептиду, білка S100B) у сироватці крові хворих залежно від стадії ДЕ, вираженості КР, стану судинної стінки БЦА та структурних змін головного мозку.

Доведено, що з прогресуванням стадії хвороби та когнітивних розладів знижується активність ендогенної антиоксидантної системи. Встановлено, що однією з ланок прогресування ХІМ є дисбаланс антиоксидантної системи глутатіону і зниження концентрації стабільних метаболітів NO в плазмі крові, а інформативним чинником прогресування ХІМ є рівень білка S100B у сироватці крові.

Доведено, що гіпергомоцистеїнемія у хворих на ХІМ асоціювалась з погіршенням стану когнітивних функцій, що підтверджено зворотним кореляційним зв'язком між рівнем гомоцистеїну в сироватці крові та когнітивним дефіцитом, оціненим за БТЛД ( $r=-0,37$ ), а також подовженням латентного періоду P300 когнітивного викликаного потенціалу порівняно з пацієнтами з нормальним рівнем гомоцистеїну,

Поглиблено уявлення про зміни нейрофізіологічних параметрів викликаних потенціалів (когнітивних викликаних потенціалів та шкірних

вегетативних потенціалів) і спонтанної біоелектричної активності головного мозку. Зокрема, при прогресуванні когнітивних розладів та стадії дисциркуляторної енцефалопатії встановлено вірогідне подовження тривалості латентного періоду N2 та P300 когнітивного викликаного потенціалу та виявлено зворотний кореляційний зв'язок між загальним балом за шкалою MoCA та латентним періодом P300 когнітивного викликаного потенціалу.

Уточнено особливості церебральної гемодинаміки у хворих на ХІМ залежно від стадії ДЕ та вираженості КР.

В експерименті на тваринах уточнено патогенетичне значення оксидативного та нітрозативного стресів в ішемічному ураженні головного мозку.

Запропоновано диференційоване призначення нейропротективних препаратів з урахуванням їх впливу на зміни в системі глутатіону (вміст ВГ, активність глутатіон-залежних ферментів) у плазмі крові та гемолізаті еритроцитів, КФ і нейрофізіологічні показники (КВП P300, БЕА головного мозку) у хворих на ХІМ та обґрунтовано клініко-фармакологічний підхід і рекомендації щодо раціональної нейропротективної терапії з індивідуальним підходом до пацієнта.

Вперше в Україні доведено можливість та показано ефективність застосування методу біоадаптивного управління в комплексній терапії хворих на ХІМ з психоемоційними та вегетативними порушеннями.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Автором були обґрунтовані інтегральні підходи до ранньої діагностики ХІМ та корекції молекулярно-біохімічних, гемодинамічних порушень.

Доведено необхідність визначення параметрів АОЗС для виявлення груп ризику з прогресуванням ХІМ. Встановлені чинники прогресування ХІМ (а саме рівні білка S100B).

Доведено необхідність діагностики оксидативного стресу та метаболізму глутатіону для своєчасної нейропротективної корекції у хворих на ХІМ.

Патогенетично обгрунтовано та доведено ефективність нейропротективних препаратів із уточненням схем їх призначення у хворих на ХІМ з урахуванням стану системи глутатіону, когнітивних розладів та БЕА- головного мозку.

Показано результативність та перспективність використання методу біоадаптивного управління в комплексній терапії хворих на ХІМ з психоемоційними та вегетативними розладами.

Результати дослідження впроваджені в клінічну роботу ряду неврологічних відділень Запорізьких закладів охорони здоров'я Запорізької області, а також в навчальний процес ряду кафедр неврології (НМАПО ім. П.Л. Шупика, Харківської медичної академії післядипломної освіти, Івано-Франківського університету, Тернопільського державного медичного університету).

#### **Повнота викладення результатів дисертації в наукових працях.**

За темою дисертації опубліковано 55 наукових друкованих праць, з яких: 25 – статті у наукових фахових виданнях, що рекомендовані ДАК МОН України чи є науко-метричними, з них 6 – у провідних іноземних виданнях (1 оглядова); 12 статей написано одноосібно; 25 робіт – у матеріалах наукових конференцій, з'їздів, конгресів; 1 підрозділ в колективній монографії; 1 методичні рекомендації, що затверджені МОЗ України; 1 інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я; отримано 2 патенти на корисну модель.

Результати роботи були представлені на численних Всеукраїнських та регіонарних науково-практичних конференціях (у тому числі міжнародних) та наукових симпозіумах упродовж періоду з 2010 року по 2016 рік (повний перелік відображено у авторефераті).

## **Обсяг і структура дисертації.**

Дисертація побудована в традиційному стилі і складається зі вступу, огляду літератури, розділу, присвяченому викладенню матеріалу та методів дослідження», 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних джерел.

Робота викладена на 293 сторінках друкованого тексту. Список використаних літературних джерел, що містить 475 посилань, з яких 274 кирилицею і 201 латиницею. Роботу ілюстровано 107 таблицями, з яких 50 надано в додатках, та 31 рисунками.

Огляд літератури присвячений аналізу сучасних літературних джерел, у яких відображено основні характеристики (етіопатогенетичні, симптоматичні, терапевтичні) ХІМ.

Чітко відображена історія вивчення ХІМ, еволюція термінології, фактори ризику, клінічна картина стадій ХІМ. Значна увага приділена стану вивчення проблеми когнітивної сфери та власне когнітивних розладів, змін з боку психоемоційної сфери при ЦВЗ (у тому числі взаємозв'язкам з функцією вегетативної нервової системи. Грамотно розкриваються ведучі аспекти ролі структурно-функціонального стану церебральних судин. Ґрунтовно розкриті досліджені науковцями такі патогенетичні аспекти розвитку ХІМ, як розвиток оксидантного стресу, порушення нейрометаболічних процесів, дифузна гіперфузія тканини головного мозку, структурні зміни головного мозку і судинної стінки, які стають підґрунтям для появи клінічних процесів, подальшого прогресування та можливих ускладнень.

У завершальній частині цього розділу автор підсумувала необхідність наукового пошуку біомаркерів прогресування ХІМ, поглибленого з'ясування ролі системи глутатіону та взаємозв'язків відновленого глутатіону, активності глутатіонзалежних ферментів та біомаркерів зі структурними змінами мозку та судинної стінки, уточнення ролі ОМБ та її



біомаркерів залежно від стадії ДЕ, вираженості КР та структурних і судинних змін мозку, актуальності вибору засобів терапевтичного впливу при ХІМ.

Стиль та якість подання матеріалу в цьому розділі свідчать про глибоке розуміння автором дисертації стану проблеми ХІМ та перспектив подальшого наукового пошуку.

Розділ 2 «Матеріал і методи дослідження» складається з 2-х підрозділів. У цьому розділі автор наводить характеристику хворих основної групи (355 хворих) та групи контролю (50 осіб), їх розподіл за віком, статтю, стадією ДЕ, клінічну характеристику, результати нейровізуалізаційного обстеження (КТ, МРТ). У розділі представлені методики дослідження, а саме: клінічне та клініко-неврологічне, нейропсихологічне, біохімічне та імуноферментне, інструментальні: нейровізуалізаційне (КТ, МРТ), нейрофізіологічне (ЕЕГ) з КВП Р300 головного мозку, викликані шкірні вегетативні потенціали (ВШВП), дуплексне сканування брахіоцефальних судин, експериментальне моделювання ХІМ у білих щурів; статистичне.

Всі методики є високоінформативними, сучасними і такими, що повністю дозволяють виконати завдання для означеної мети дослідження.

Розділ 3 «Нейропсихологічні характеристики хворих на ХІМ». У цьому розділі автор детально описала результати дослідження когнітивної сфери у досліджуваних за шкалами MMSE, МОСА та Шульте, батареї тестів на лобну дисфункцію, тесту малювання годинника залежно від віку, стадії ДЕ, структурних змін головного мозку. В структурі когнітивного дефіциту у хворих на ХІМ переважали порушення оптико-просторових функцій за відсутністю труднощів при орієнтуванні на місцевості, зниження активної уваги, швидкості мовлення, пізнавальної діяльності та прийняття рішень, модально-неспецифічні порушення пам'яті. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між стадією ДЕ та загальним балом за шкалами

MMSE та прямий – зі швидкістю сенсомоторних реакцій за таблицями Шульте.

Залежно від структурних змін головного мозку встановлено вірогідну різницю в загальному балі скринінгових шкал МоСА ( $p=0,003$ ) та БТЛД. Встановлено вірогідне зниження сумарного балу за шкалою МоСА, БТЛД у хворих з поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку і розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи ( $p<0,001$ ), постішемічними кістами ( $p<0,001$ ), а також у хворих з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи за БТЛД ( $p=0,046$ ) порівняно з сумарним балом у хворих без структурних змін головного мозку.

Розділ написано ґрунтовно, подана вичерпна характеристика нейропсихологічного статусу пацієнтів, проведено скуппульозний кореляційний аналіз взаємозв'язків досліджуваних параметрів.

Розділ ілюстрований 4 таблицями та 3 рисунками.

У розділі 4 «Нейрофізіологічні характеристики хворих на ХІМ» викладені особливості біоелектричної активності головного мозку (у 271 хворих), когнітивного викликаного потенціалу Р300 (у 263 хворих) та викликаних шкірних вегетативних потенціалів (у 55 хворих) у хворих на хронічну ішемію мозку залежно від стадії ДЕ, віку пацієнтів, наявності та вираженості когнітивних розладів, нейровізуалізаційних структурних змін головного мозку, стану вегетативної нервової системи. Зміни показників ВШВП проаналізовані також залежно від ознак симпатикотонії та ваготонії в основній та контрольних групах.

За результатами проведеного дослідження у хворих на ХІМ порівняно з контрольною групою достовірно вищою на 10,7-14,0 % ( $p<0,001$ ) була тривалість ЛП N2, який пов'язується із впізнанням та диференціюванням стимулу, та на 8,7-10,3 % ( $p<0,001$ ) ЛП Р300 КВП, який пов'язується із прийняттям рішення до рахунку. При прогресуванні стадії ДЕ

спостерігалось достовірне подовження тривалості ЛП N2 ( $p < 0,05$ ) у переважної більшості відведень та ЛП P300 ( $p < 0,01$ ) у всіх відведеннях.

Встановлено вірогідні відмінності в тривалості ЛП N2 та ЛП P300 КВП у пацієнтів з ЛКР, ПКР та без КР.

Результати нейрофізіологічного дослідження ВШВП у пацієнтів на ХІМ виявили симпатичну направленість ВНС виявлено у 52,7 %, парасимпатичну – у 47,3 %. У хворих на ДЕ I ст. симпатикотонія діагностувалась у 42,1 % та парасимпатикотонія – 57,9 %; на ДЕ II ст. – 47,8% і та 52,2 % відповідно; на ДЕ III ст. – в 76,9 % випадків переважала симпатикотонія.

За результатом даного дослідження встановлено дисбаланс вегетативного реагування з превалюванням парасимпатикотонії у хворих на ДЕ I ст. та симпатикотонії при ДЕ III ст., що пов'язано з порушенням адаптаційних механізмів, які регулюються лімбіко-ретикулярним комплексом головного мозку.

Детально проаналізувавши зміни біоелектричної активності головного мозку автор дисертації виявила основні закономірності БЕА головного мозку у хворих з ДЕ-I, II та III стадій, які дозволили сформулювати висновок № 4.

Розділ написано чітко, грамотно, узагальнено отримані результати. Рисунки (4) та таблиці у додатках до дисертації свідчать про обґрунтованість результатів, представлених у даному розділі.

Розділ 5 «Характеристика стану судинної стінки та церебральної гемодинаміки у хворих на ХІМ». У цьому розділі наведено структурно-гемодинамічну характеристику у хворих на ХІМ. Зокрема, подано % характеристику макросудинних змін (деформації БЦА) та проаналізовані зміни залежно від стадії ДЕ.

Вивчено зміни КІМ залежно від стадії ДЕ, віку, стану когнітивних функцій. Проведено аналіз кількості, локації атеросклеротичних бляшок, змін діаметру БЦА залежно від віку, стадії ДЕ. З'ясовано відмінності у

церебральної гемодинаміки у хворих різного віку, стадії ДЕ залежно від значень когнітивних викликаних потенціалів.

За результатами дослідження встановлено, що у 94,6 % пацієнтів на ХІМ візуалізувались судинні деформації БЦА.

У 27,6 % хворих встановлено потовщення КІМ ЗСА та з'ясовано достовірне потовщення КІМ ЗСА у міру прогресування стадії ДЕ. З розвитком і прогресуванням КР виявлено достовірне потовщення КІМ ЗСА.

АБ діагностовано у 43,7 % хворих на ХІМ, з достовірно частішою візуалізацією у пацієнтів з ДЕ-III та з помірними КР, а також у осіб з поєднанням зон лейкоареозу та розширенням лікворовмісних просторів.

У міру прогресування стадії ДЕ виявлено значне зниження лінійної швидкості кровотоку як в каротидному, так і вертебрально-базилярному басейнах. При прогресуванні КР виявлено достовірне зниження Vps у правій ЗСА, лівій середній мозковій артерії, а також у лівій ЗСА, лівій хребетній артерії. Крім того, встановлено вірогідне зниження Vps у правій ЗСА у хворих з подовженням ЛП N2 КВП ( $p=0,044$ ) порівняно з показником у хворих без подовження ЛП N2 КВП, що підтверджувало негативний вплив зниження швидкісних параметрів кровотоку на поглиблення когнітивного дефіциту.

Розділ 6 «Особливості антиоксидантного захисту, окислювальної модифікації білків та вмісту біомаркерів у хворих на ХІМ». Дисертантом вивчена система глутатіону в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів у 258 хворих на ХІМ (глутатіону відновленого та глутатіон-залежних ферментів – ГТ, ГР, ГПО та SH-груп. За результатом дослідження активності глутатіон-залежних ферментів у плазмі крові хворих на ХІМ встановлено достовірне підвищення активності ГТ на 34,1 %, ГР на 37,8 % та зниження ГПО на 17,2%, підвищення вмісту ВГ на 30,0 % та SH-груп на 13,8 % порівняно з аналогічними показниками контрольної групи.

У гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ встановлено достовірне зниження концентрації ВГ на 24,0 %, активності ГР на 8,8 % і ГПО на 22,7

% та підвищення активності ГТ на 44,5 % порівняно з показниками контрольної групи.

Представлено в цьому розділі і показники антиоксидантної системи в залежності від стадії ДЕ, зокрема встановлено, що при прогресуванні стадії ДЕ в плазмі крові достовірно знижується активність ГПО та рівень відновленого глутатіону, та активності ГПО в гемолізаті еритроцитів.

При прогресуванні КР суттєвих змін зазнали активність ГПО та вміст ВГ. Так у хворих з ПКР встановлено вірогідне зниження активності ГПО в плазмі крові на 15,6 % та гемолізаті еритроцитів на 12,9 %, підвищення вмісту ВГ у плазмі крові на 21,8 % та, навпаки, зниження ВГ у гемолізаті еритроцитів на 9,5 % порівняно з пацієнтами без КР. Шляхом проведеного кореляційного аналізу виявлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ГПО в плазмі крові та тривалістю ЛП N2 ( $r=-0,30$ ,  $p<0,05$ ) і ЛП P300 ( $r=-0,30$ ,  $p<0,05$ ) КВП. Отримані результати показали роль оксидативного стресу у формуванні КР при ХІМ.

У розділі детально проаналізовано параметри активності ендogenous антиоксидантної системи у хворих з різними структурними змінами головного мозку.

У хворих на ХІМ із структурними змінами головного мозку виявлено зниження активності ендogenous антиоксидантної системи. У даному розділі автором детально представлено зміни ГПО, ВГ і ГО у хворих з дифузним та вогнищевим ураженням мозку.

Вивчивши активність і інших антиоксидантних ферментів (СОД та каталази) автор встановила вірогідно нижчу на 25,9 % активність СОД і на 35,2 % – каталази у хворих на ХІМ порівняно з контрольною групою. При прогресуванні стадії ДЕ виявлено зниження їх активності, але з вірогідною різницею лише між пацієнтами на ДЕ I та III ст.

Встановлено помірні кореляційні зв'язки між активністю СОД і потовщенням КІМ ЗСА ( $r=-0,37$ ,  $p<0,05$ ), наявністю АБ ( $r=-0,40$ ,  $p<0,05$ ).

При аналізі вмісту стабільних метаболітів NO у осіб з ХІМ встановлено достовірно нижчий на 43,9 % їх вміст порівняно з контролем та прогресивне зниження метаболітів NO по мірі прогресування ДЕ.

Встановлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем стабільних метаболітів NO і наявністю АБ, швидкістю сенсомоторних реакцій за таблицями Шульте та прямий кореляційний зв'язок із загальним балом за шкалою МоСА.

Дослідження інтенсивності ОМБ проведено у 138 хворих на ХІМ і виявлено достовірне підвищення вмісту АФГ та КФГ, які характеризують ступінь окислювальної деструкції білкової молекули.

За даним дослідженням визначено зворотні кореляційні зв'язки між вмістом спонтанних КФГ і сумарним балом за шкалою МоСА, стимульованих АФГ і сумарним балом за шкалами MMSE, МоСА, прямі кореляційні зв'язки між швидкістю сенсомоторних реакцій за таблицями Шульте та вмістом спонтанних АФГ, КФГ, тривалістю ЛП N2 КВП та вмістом спонтанних КФГ, тривалістю ЛП P300 КВП та вмістом спонтанних КФГ.

У розділі також викладено дані про дослідження рівня гомоцистеїну (ГЦ) у 153 хворих на ХІМ.

Встановлено, що рівень ГЦ був на 44,6 % достовірно вищим у порівнянні з контролем, що його рівень зростав при прогресуванні ДЕ та КР, а також на 37,7 % у хворих з лейкоареозом та на 28 % у тих, хто має поєднання вогнищевих і дифузних змін білої речовини головного мозку.

Автор з'ясувала взаємозв'язки між рівнем гомоцистеїну та вмістом відновленого глутатіону, вмістом ГПО.

Результати змін в системі глутатіону у хворих з наявністю АБ в БЦА також представлено у даному розділі.

Автор визначила і рівень антитіл до NR2 пептиду NMDA-рецепторів у 80 хворих на ХІМ і встановила підвищення процесів нейроімунної активності, підтвердженої достовірним підвищенням на 88,9 % вмісту

антитіл до NR2 пептиду, а також показала зростання рівня цього нейромаркера на 37,9 % при прогресуванні ДЕ від I до III стадії.

За результатом проведеного дослідження про ураження мікроглії у хворих на ХІМ свідчило підвищення на 52,2 % ( $p < 0,001$ ) вмісту нейроспецифічного білка S100B у сироватці крові порівняно з його вмістом в осіб без клінічних ознак ЦВЗ.

З'ясовано, що при прогресуванні ДЕ достовірно підвищується і рівень даного нейромаркера. У розділі автор провела глибокий аналіз змін рівнів білка S100B у хворих залежно від рівня когнітивного дефекту, від структурних змін в головному мозку, а також вмісту глутатіон-залежних ферментів.

Результати дослідження описані в даному розділі дозволили автору дисертаційної роботи сформулювати 6, 7, 8 і 9 висновки.

Розділ 7 присвячений співставленню молекулярно-біохімічних показників з клініко-нейропсихологічними, гемодинамічними і нейрофізіологічними змінами у хворих на ХІМ.

У розділі автор детально проаналізувала взаємозв'язки досліджуваних параметрів та ступенем КР, структурними змінами в судинах мозку (товщиною КІМ ЗСА, наявністю атеросклеротичних бляшок), показниками тестів МоСА, MMSE, БТЛД, шкали Шульте, а також залежно від нейровізуалізаційної характеристики.

Цей аналіз добре відображений у 15 таблицях і 2 рисунках даного розділу.

На завершення розділу автор провела оцінку ризику прогресування ХІМ за результатами ROC-аналізу інформативності біомаркерів у крові обстежених пацієнтів та встановила найбільш інформативні біомаркери у крові для визначення прогресування ХІМ.

Розділ 8 «Експериментальне вивчення на моделі тварин патобіохімічних факторів ішемічного ураження головного мозку».

Даний розділ присвячений з'ясуванню на тваринах патогенетичного значення оксидативного та нітрозативного стресів в ішемічному ураженні головного мозку на 60 білих щурах з модельованою ХІМ.

Результати експериментального дослідження показали, що модельована ХІМ приводила до змін в антиоксидантній системі у вигляді зниження активності глутатіон-залежних ферментів: ГТ на 48,3 %, ГР на 71,1 % та ГПО на 79,2 %, а також зниження рівня SH-груп на 78,4 % і ВГ на 82,6 % та підвищення в 3,4 рази рівня нітротирозину, нейротоксичного маркеру нітрозативного стресу, в корі головного мозку порівняно з показниками групи псевдо-оперованих тварин.

За результатами експериментального дослідження встановлено, що застосування нейропротективних препаратів (цитиколіну, тіоцетаму, кортексину) у піддослідних тварин приводило до підвищення активності антиоксидантних ферментів ГТ, ГР та ГПО, рівня SH-груп та ВГ, а також зниження вмісту нітротирозину в корі головного мозку, що вказувало на зменшення проявів оксидативного та нітрозативного стресів. Найбільш позитивно, за вивченими показниками, впливав кортексин – підвищилась активність ГТ у 1,7 рази, ГР – 2,4 рази, ГПО – втричі та знизився вміст нітротирозину в 2,5 рази ( $p < 0,001$ ).

У піддослідних тварин з модельованою ХІМ під впливом нейропротективної терапії цитиколіном, тіоцетамом або кортексином за тестом УРПУ встановлено збільшення тривалості ЛП на 82,0 %, 60,0 % та удвічі відповідно ( $p < 0,001$ ), що свідчило про покращення процесу запам'ятовування.

Автор встановила також, що за ступенем вираженості антиоксидантної дії, препарати можна розмістити в наступному зростаючому порядку: цитиколін — тіоцетам — кортексин, за ступенем ноотропної дії на КФ тварин – тіоцетам — цитиколін — кортексин.

Розділ 9 «Лікування хворих на ХІМ». У першому підрозділі даного розділу аналізуються результати фармакологічної корекції з використанням



нейропротекторних препаратів у 120 хворих на ХІМ, розподілених на 4 підгрупи залежно від схеми лікування.

Автором встановлено певні особливості застосування препаратів (цитиколіну, тіоцетаму і кортексину) у хворих на ХІМ. Найбільш виражені зміни встановлено після лікування цитиколіном – достовірне збільшення загального балу за шкалою МоСА на 6,7 %, БТЛД на 6,3 %; а також після лікування кортексином – збільшення загального балу за БТЛД на 6,3 % та ТМГ на 20,0 %. Більш виражену позитивну динаміку поліпшення психоемоційного стану визначено після лікування цитиколіном – знизилась рівні РТ на 8,3 % та ОТ на 8,8 %, а також кортексином – на 8,2 % та 10,2 %, відповідно. Найбільш виражене скорочення тривалості ЛП РЗОО КВП на 7,0-9,4 % встановлено після лікування тіоцетамом.

У цьому ж розділі автор проаналізувала антиоксидатну дію на стан системи глутатіону при лікуванні різними препаратами. Отримані результати свідчили про патогенетично обґрунтоване застосування цитиколіну, тіоцетаму або кортексину у хворих на ХІМ за їх позитивним впливом на КФ і психоемоційний статус, БЕА головного мозку та стан антиоксидантної системи глутатіону в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів шляхом гальмування основних механізмів оксидативного стресу, які є підґрунтям клінічних проявів ХІМ.

Пацієнтам з КР, порушеннями оптико-просторових функцій та тривожно-депресивним синдромом доцільно призначити кортексин або цитиколін, а пацієнтам з дисбалансом у системі АОЗ – тіоцетам або цитиколін.

Підрозділ написаний грамотно, аналіз ефективності препаратів проведено надзвичайно скурпульозно, проілюстрований 12 таблицями, 15 таблицями в додатках та 6 рисунками.

Другий підрозділ присвячений аналізу результатів застосування методу біоадативного управління в комплексній терапії у 30 хворих на ХІМ з психо-емоційними розладами.

У основній групі хворих на фоні традиційної терапії вазоактивними і метаболічними препаратами використовували курси альфа-стимулюючого та температурно-міографічного БЗЗ-тренінгу. Проаналізувавши скарги пацієнтів, динаміку показників реактивної та особистісної тривожності, показників шкали Бека та МоСА, автор дійшла до висновку, що після закінчення БЗЗ-тренінгів (3-й візит), у хворих на ХІМ встановлено позитивні зміни в психоемоційній та когнітивних сферах порівняно з показниками на початку лікування: достовірно знизилась рівні РТ на 10,0 % та ОТ, регресували депресивні симптоми в 40 % хворих, збільшився загальний бал за шкалою МоСА, скоротилась тривалість ЛП Р300 КВП на 4,5-7,6 % . Також зменшились прояви вегетативної дисфункції – суттєво знизився загальний бал за схемою Вейна на 13,1 %.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження базується на даних, які представлені у розділах. Автор дала наукове трактування усім наведеним положенням дисертації.

За узагальненими результатами автором дисертаційної роботи сформульована та представлена концепція патогенезу ХІМ, яка обґрунтовує розвиток когнітивних, психоемоційних, вегетативних порушень при всіх стадіях ДЕ.

Висновки базуються на аналізі отриманих результатів наукового дослідження, є обґрунтованими, логічно та професійно сформульовані. Зміст автореферату повністю відповідає тексту дисертації.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає.

Деякі зауваження та побажання, що виникли при рецензуванні роботи стосуються наступних моментів:

1. Дисертація Демченко А.В перевантажена великою кількістю таблиць. Роботу ілюстровано 107 таблицями, з них 57 надано у тексті дисертації та 50 у додатках.

2. Не зовсім вдалим є вибір препаратів (лише з нейропротективною дією), які застосувались для лікування пацієнтів.

3. Доцільно було б проаналізувати зміни гемодинамічних параметрів після проведеного курсу лікування, адже основними ланками патогенезу ХІМ визначено церебральну ішемію та гіпоксію.

Висловлені зауваження та побажання аніскільки не зменшують наукову та практичну цінність виконаного дисертаційного дослідження.

Окремого позитивного відгуку заслуговує здійснення експериментальної частини роботи.

Слід також відзначити хороший стиль подачі матеріалу, фахово здійснену статистичну обробку за допомогою найсучасніших методів.

В плані дискусії прошу висвітлити наступні запитання:

1. Як можете пояснити різноспрямованість змін вмісту глутатіону в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів у хворих на хронічну ішемію мозку ?

2. За яким механізмом реалізується негативний вплив гіпергомоцистеїнемії на стан когнітивних функцій у хворих на хронічну ішемію мозку ?

3. Чи вважаєте доцільним призначення декількох нейропротекторних препаратів хворим на хронічну ішемію мозку і які комбінації з препаратами з вазоактивною дією Ви б рекомендували цій категорії хворих ?

4. Які додаткові заходи варто рекомендувати хворим з судинними когнітивними розладами для запобігання їх прогресування ?

#### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертація Демченко Аліни Вікторівни «Хронічна ішемія мозку (аспекти патогенезу, діагностики та лікування)» є завершеною науковою працею, яка містить нове вирішення актуальної проблеми сучасної неврології, що полягає в уточненні концепції патогенезу ХІМ, оптимізації діагностичних заходів шляхом інтегрального вивчення особливостей клініко-неврологічних, нейропсихологічних, нейрофізіологічних, молекулярно-

біохімічних, гемодинамічних та нейровізуалізаційних параметрів у хворих на ХІМ, з визначенням молекулярно-біохімічних чинників можливого її прогресування та обґрунтуванням диференційованого призначення нейропротективних препаратів і методу біоадаптивного управління в комплексній терапії хворих на ХІМ.

На підставі отриманих даних в дисертації уточнено концепцію патогенезу та прогресування ХІМ.

Таким чином, дисертаційна робота Демченко Аліни Вікторівни «Хронічна ішемія мозку (аспекти патогенезу, діагностики та лікування)» є закінченим науковим дослідженням, яке за актуальністю, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, методичним рівнем, повністю відповідає п.10 «Порядку присудження наукових ступенів...», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Офіційний опонент  
завідувач кафедри неврології, психіатрії, наркології  
та медичної психології ДВНЗ «Тернопільський державний  
медичний університет ім. І.Я. Горбачевського»  
Заслужений діяч науки і техніки України  
доктор медичних наук, професор



 С.І. Шкробот

