

## **ВІДЗИВ**

офіційного опонента доктора медичних наук Кузнєцова В.В.  
на дисертаційну роботу Демченко Аліни Вікторівни на тему:  
«Хронічна ішемія мозку (аспекти патогенезу, діагностики та лікування)» подану  
у спеціалізовану вчену раду Д 26.613.01 при  
Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика  
МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук  
за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

### **Актуальність теми дисертації**

Згідно багаточисленних епідеміологічних досліджень встановлено, що хронічні форми судинних порушень головного мозку складають до 62% в структурі цереброваскулярних захворювань. Значна поширеність хронічних розладів мозкового кровообігу обумовлює актуальність цієї проблеми.

Проблемі хронічної ішемії мозку (ХІМ) присвячено численні фундаментальні клінічні дослідження, в яких основна увага приділялась вивченню особливостей нейропсихологічних проявів та стадійності розвитку ДЕ. Визначення критеріїв діагностики засновані на клініко-нейропсихологічних та нейровізуалізаційних параметрах. На сьогодні ХІМ є найбільш частим чинником розвитку набутих когнітивних розладів (КР), які здатні прогресувати до деменції.

В теперішній час інтегральна стратегія вирішення проблеми ХІМ передбачає використання сучасних нейропсихологічних, нейрофізіологічних, молекуло-біологічних методів обстеження для оцінки різних ланок формування перебігу ХІМ. Знання фундаментальних механізмів патогенезу являються основою для створення ефективної системи профілактики та терапії ХІМ.

### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.**

Наукові положення, висновки і рекомендації, представлені в дисертаційній роботі, систематизовані і базуються на результатах комплексного обстеження 355 хворих на ХІМ і 50 осіб без клінічних ознак ХІМ. Використані клініко-неврологічні, нейропсихологічні (9 шкал), імунобіохімічні методи, магнітно-резонансний аналіз, дуплексне сканування, комп'ютерна електроенцефалографія для оцінки структури патогенетичних механізмів формування різних стадій ХІМ та оцінки ефективності дії нейропротекторів.

Дисертаційна робота Демченко А.В. «Хронічна ішемія мозку (аспекти патогенезу, діагностики та лікування)» є багатогранною науковою роботою, виконаною на сучасному методичному рівні і великому об'ємі клінічного спостереження.

### **Повнота викладення наукових положень дисертації в опублікованих працях.**

Основні теоретичні положення та практичні рекомендації, розроблені на етапах виконання дисертації, проміжні та заключні висновки у достатній мірі відображено у 55 наукових друкованих працях, з яких 5 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 30 публікацій інших

періодичних виданнях, у матеріалах вітчизняних та міжнародних конгресів, симпозіумів та конференцій; отримано 2 патенти на корисну модель. Практичні рекомендації впроваджені в 17 лікарнях та на кафедрах медичних інститутів.

### **Важливість результатів дослідження для науки та практики.**

#### **Теоретичне значення досліджень.**

Вперше розроблена схема комплексного системного і міжсистемного аналізу клініко-неврологічних, нейропсихологічних, молекуло-біохімічних, гемодинамічних, нейрофізіологічних та нейровізуалізаційних даних у хворих з різними стадіями ХІМ.

Вперше представлена мозаїка взаємозв'язків показників нейропсихологічного і структурного стану головного мозку у пацієнтів з ХІМ. Вперше виділені лімітуючі ланки в антиоксидантній, ендотеліальній системах, біоелектричній активності головного мозку у хворих з різними стадіями головного мозку. Вперше дана нейропсихологічна, біохімічна і нейровізуалізаційна оцінка механізмів формування мнестичних порушень хворих ХІМ. Вперше представлений комплекс нейромаркерів (S100B, антитіл NP2-пептиду, гомо цистеїну, глутатіону) для визначення ступеню ХІМ.

Вперше показано, що зниження активності ендогенної антиоксидантної системи асоційовано з прогресуванням стадії ДЕ, розвитком та прогресуванням КР.

Поглиблено уявлення про зміни нейрофізіологічних параметрів викликаних потенціалів (КВП Р300, ВШВП) і спонтанної БЕА головного мозку за даними спектрального і когерентного аналізів ЕЕГ-патерна та уточнено характеристики стану судинної стінки БЦА і церебральної гемодинаміки у хворих залежно від стадії ДЕ та вираженості КР.

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

#### **Практичне значення результатів дослідження**

Обґрунтовано використання ряду показників клініко-інструментального, нейропсихологічного і біохімічного обстеження для діагностики, визначення ступеню ДЕ і оцінки ефективності дії нейротропних препаратів.

Визначено необхідність скринінгу параметрів системи ендогенного антиоксидантного захисту для виявлення осіб групи високого ризику з прогресуванням ХІМ.

Обґрунтовано доцільність використання в клінічній практиці нейрофізіологічного обстеження (КВП Р300) у хворих на ХІМ для об'єктивізації КР та оцінки дії проведеної терапії.

Доведено на основі клініко-нейропсихологічних, молекулярно-біохімічних і нейрофізіологічних даних ефективність диференційованого застосування нейропротективних препаратів (цитиколіну, тіоцетаму, кортексину) на запропоновано патогенетично обґрунтовані схеми їх призначення хворим на ХІМ.

Застосовано ефективний метод біоадаптивного управління для комплексної терапії хворих ХІМ.

## **Зв'язок 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 гострим та хронічним порушенням мозкового кровообігу» (номер державної реєстрації 0113U000798). Автор є співвиконавцем цієї роботи.

## **Характеристика дисертаційної роботи**

Дисертаційна робота Демченко А.В. оформлена згідно вимог ВАК України, побудована по традиційній схемі, викладена на 385 сторінках друкованого тексту. Дисертаційна робота складається із вступу, огляду літератури, 9 розділів власного матеріалу, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, переліку літературних джерел, використаних в дисертації.

У вступі змістовно і логічно обґрунтована актуальність теми, ціль і задачі.

Ціль роботи: удосконалення діагностичних методів (заходів) при хронічній ішемії мозку (ХІМ), базуючись на комплексному дослідженні клініко-неврологічних, нейропсихологічних, молекуло-біохімічних, гемодинамічних і нейрофізіологічних особливостей, визначення показників (чинників) прогресування ХІМ та оптимізація лікувальної тактики.

Сформульовано 9 задач, для вирішення яких використані сучасні інформативні методи дослідження та проведений адекватний експеримент. Об'єкт і предмет дослідження в дисертаційній роботі визначені стратегічно і методично правильно. У вступі викладена новизна роботи, її теоретичні і практичні значення і впровадження результатів дослідження. Особистий вклад здобувача визначений чітко.

## **Розділ 1 . Огляд літератури.**

В цьому розділі розглянуті та обговорені сучасні уявлення про патогенез, діагностику та терапію хворих з хронічною ішемією мозку. Представлена хронологія формування терміну «дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ)» і її клінічні наповнення. Обговорюється питання про фактори ризику цереброваскулярних захворювань, роль стресу серед етіологічних факторів. Визначені патогенетичні механізми впливу гомоцистеїну. Дана клініко-психологічна характеристика різних стадій дисциркуляторної енцефалопатії з акцентом на когнітивні порушення та їх кількісні прояви (легкі, помірні та виражені). Підкреслена роль помірних когнітивних порушень в інвалідації та смертності. Розглянуті фактори ризику когнітивних порушень при ХІМ. Аналізується роль психоемоційних, вегетативних порушень та стану мозкового кровообігу на когнітивні функції. Для діагностики когнітивних порушень актуальним є нейровізуалізація і аналіз біоелектричної активності головного мозку. Узагальнюються дані про використання цих методів в ангіоневрології для діагностики ХІМ. З сучасної позиції обговорюється ішемічний каскад з визначенням важливості його біохімічних складових. Особливе місце в обговоренні займає оксидантний стрес і антиоксидантна система як важлива ланка в патогенезі та терапії судинних захворювань головного мозку. Важливу

роль в патогенезі ХІМ відводиться системі глутатіону та гомоцистеїну. Проте підкреслюється відсутність даних про їх зміну при різних стадіях ДЕ, а також в залежності від віку та вираженості когнітивних порушень. В зв'язку з цим однією з задач роботи стало вивчення гомоцистеїну та системи глутатіону у хворих з ХІМ, як біологічного маркера, та його зміни в залежності від стадій ДЕ, вираженості когнітивних і структурних змін головного мозку. Приймаючи до уваги, що в останні десятиліття в патогенезі цереброваскулярних захворювань ключова роль відводиться ендотеліальній дисфункції, здобувач не тільки привів аналіз механізмів ендотеліальної дисфункції, але й по розглянутій роботі виявлені взаємозв'язки дисфункції з оксидантним стресом, перекисним окисненням ліпідів.

В огляді даний аналіз стану таких імунологічних та біохімічних показників як глутамат, NMDA, S-100B, їх роль в патогенезі ХІМ та прогностичне значення. Однак підкреслено, що необхідний пошук та вплив специфічних імунохімічних маркерів когнітивного дефіциту при ХІМ при адекватній фармакологічній корекції когнітивних порушень.

Клінічно картина і дані традиційних методів обстеження хворих з ХІМ не завжди відображають ступінь ураження головного мозку і не визначають подальший перебіг захворювання. Це обґрунтовує необхідність пошуку нових маркерів ранньої та постстадійної діагностики ДЕ для патогенетично обґрунтованої корекції патологічних станів, відновлення нервової системи і попередження трансформації в більш тяжкі клінічні стани.

В огляді представлені окремі фармакотерапевтичні підходи до лікування ХІМ: використання статинів, дезагрегантів та, особливо, нейропротекція, що поєднує антиоксидантну, метаболічну та ноотропну дії. В теперішній час доведена ефективність нейропротективної терапії у хворих з ХІМ, але клінічна ефективність впливу на когнітивні функції оцінювалась переважно по нейропсихологічних тестах. В огляді підкреслена необхідність комплексного аналізу динаміки впливу нейропротекторів на стан когнітивних функцій по нейрофізіологічних та імунобіологічних показниках.

В завершення аналізу розділу літературного огляду необхідно відмітити, що здобувач не тільки продемонстрував глибокі знання в існуючих уявленнях про патогенез та клініку перебігу ХІМ, але й критично відмітив про необхідність комплексного багатостемного аналізу когнітивних порушень при ХІМ.

## **Розділ 2. Матеріали та методи**

В цьому розділі представлена клініко-неврологічна характеристика: 405 осіб віком 37-74 роки, з них 355 хворих з ХІМ, обумовленою атеросклерозом церебральних судин та артеріальною гіпертензією. Діагноз базувався на результатах інструментального та лабораторного обстеження (КТ/МРТ головного мозку, дуплексне сканування брахіоцефальних судин, ліпідограма, коагулограма). Контрольну групу склали 50 клінічно здорових осіб. Представлено 3 клінічні групи: ДЕ I, II та III стадії. Для кожної клінічної групи дана характеристика скарг, результатів біохімічного та нейровізуалізаційного обстеження.

Методи обстеження послідовно викладені та аргументовано використанні у роботі. Стан психоемоційних та когнітивних функцій оцінювався по шкалі Mini–Mental State Examination (MMSE), Монреальській шкалі когнітивної оцінки (МОСА), батареї тестів на лобну дисфункцію (БТЛД) та тесту малювання годинника. Стан уваги визначався по таблицях Шульте, рівня депресії - по шкалі Бека. Для визначення вегетативних порушень використовувалась схема О.М. Вейна та опитувальник для виявлення панічних атак I.Katon. Для оцінки ефективності дії препаратів – шкала загального клінічного враження. Структура змін головного мозку визначалась методом КТ/МРТ головного мозку. Стан біоелектричної активності головного мозку, слухової КВП-Р300 визначались приладом «Нейрон-спектр 4/ВМП». Проводилось визначення шкірного викликаного потенціалу та комплексний аналіз мозкового кровообігу по даним діаметру судин (ЗСА, ВСА, ХА, вен), розміру комплексу інтима-медіа (КІМ), швидкісних показників (Vps), даних периферичного опору (Pi, Ri) в екстракраніальних та інтракраніальних судинах, наявності атеросклеротичних бляшок та стентів (сканер LOGIAC-5 Premium, США). Лабораторне дослідження проводилось на автоматичному аналізаторі Myfhis (Франція), аналізаторі Prestige-24 (Японія) – визначався стан ліпідного обміну, гемореологічний стан, концентрація глутатіону та глутатіозалежних ферментів, ступінь спонтанних та стимульованих окислювальних модифікацій білків, вміст метаболітів NO. Рівень гомоцистеїну визначався діагностичними наборами «Axis Homocysteine EIA» (Англія), вміст антитіл NMDA-рецепторів - методом імуноферментного аналізу (Biotech.Inc, США). Дослідження були проведені на моделі експериментальної патології головного мозку – двостороння перев'язка ЗСА у щурів. Визначався неврологічний дефіцит, оцінювалась орієнтувально-дослідницька діяльність в тесті «відкрите поле», досліджувались показники глутатіонового ланцюга тіол-дисульфідної системи. Проведена клініко-біохімічна оцінка дії трьох нейропротекторів (цераксон, кортексин, тіоцетам) у 150 хворих на ХІМ та біоадаптивного управління у вигляді поєднаних курсів альфа-стимулюючого та температурного біографічного БЗЗ тренінга. Для оцінки ефективності терапії проводилось ЕЕГ, ВП Р300 та нейропсихологічне тестування.

Результати проведеного дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакету програм «Statistica 10 Windows», критерію Шапіро-Уїлка, кореляційного аналізу. Створена мультіваріантна модель прогнозування методом бінарної логістичної регресії з покрововим включенням.

### **Розділ 3. Нейропсихологічні характеристики хворих на хронічну ішемію мозку.**

У хворих на ХІМ виявлені різні ступені когнітивних порушень – легкі (40,8%), помірні (49,3%), відсутні порушення (9,9%). В результаті нейропсихологічного тестування хворих залежно від стадій установлені особливості субтестів за шкалою MMSE, МОСА в залежності від стадій та виявлена більша інформативність шкали МОСА. Здобувачем виділені найбільш інформативні субтести батареї тестів на лобну дисфункцію та шкали МОСА для хворих з різними стадіями ДЕ. Встановлені негативні кореляційні зв'язки між стадією ДЕ та загальним балом за шкалою MMSE та МОСА: зниження

загального балу при збільшенні віку пацієнтів. Установлено за результатом дослідження сенсомоторної реакції у хворих на ХІМ різниця часу пошуку чисел за таблицями Шульте залежно від структурних змін головного мозку (розширення субарахноїдальних просторів, лейкоареозу, постішемічних кіст). Вперше розроблені та запропоновані показники скринінгових шкал (в балах) у хворих з ХІМ залежно від нейровізуалізаційних змін головного мозку. Даний аналіз стану когнітивних функцій залежно від структурних змін головного мозку (по даним нейровізуалізації). Представлені особливості показників нейропсихологічного тестування хворих на ХІМ залежно від віку. У хворих ХІМ виявлено високий рівень тривожності у всіх стадіях ДЕ (від 43,95 до 48,55).

У хворих на ХІМ в структурі когнітивного дефіциту переважали порушення оптико-просторових функцій за відсутності труднощів при орієнтуванні у місцевості, зниження активної уваги, швидкості мовлення, пізнавальної діяльності та прийняття рішень, модально-неспецифічного порушення пам'яті. Встановлено негативний кореляційний зв'язок між стадією ДЕ та загальним балом за шкалами MMSE та МОСА, БТЛД та позитивний зв'язок зі швидкістю сенсомоторних реакцій. Найбільше зниження швидкості характерно для хворих з постішемічними кістами у головному мозку. За результатами дослідження психоемоційного стану пацієнтів на ХІМ зростає сумарний бал за шкалою депресії Бека у мірі прогресування стадій ДЕ, а найвищий бал спостерігався у хворих з постішемічними кістами головного мозку.

#### **Розділ 4. Нейрофізіологічні характеристики хворих на хронічну ішемію головного мозку.**

##### **4.1 Особливості біоелектричної активності головного мозку у хворих з хронічною ішемією мозку.**

Встановлено підвищення потужності в діапазоні дельта- та тета-ритму в правій півкулі на тлі зниження абсолютної потужності альфа-ритму в лівій півкулі. Згідно когерентного аналізу патернів ЕЕГ визначається дифузне білатеральне підвищення внутрішньопівкульної когерентної активності, переважно в дельта-діапазоні, що свідчить про формування патологічної внутрішньопівкульній синхронізації повільнохвильової активності внаслідок розвитку ХІМ. Визначається дезорганізація біоелектричної активності (БЕА) головного мозку. ХІМ супроводжується збільшенням потужності повільної активності і внутрішньопівкульної когерентності в поєднанні з підвищенням потужності бета1-ритму переважно в правій гемісфері і білатеральної елевації ритмів бета2- ритмів на тлі згладження лівопівкульної акцентуації ритмів альфа-діапазону.

Здобувач провів у пацієнтів з різними стадіями ДЕ спектральний та когерентний аналіз БЕА головного мозку і встановив особливості функціонального стану головного мозку в залежності від стадії ДЕ. У хворих з ДЕІІ стадії в порівнянні з хворими з ДЕ І стадії більш виражене зниження внутрішньопівкульної та міжпівкульної когерентності ритмів тета-діапазону, міжпівкульної когерентності ритмів альфа-діапазону. Відзначено гетерохронність зниження внутрішньопівкульної когерентності ритмів тета-

діапазону в різних областях мозку правої і лівої півкулі у хворих з ДЕ II стадії в порівнянні з хворими на ДЕ I стадії. Прогресування ДЕ в III стадію характеризується зниженням внутрішньопівкульної та міжпівкульної когерентності всіх ритмів (дельта, тета, альфа, бета).

Слід зазначити встановлені вікові особливості ЕЕГ-патерна у хворих на ХІМ. У хворих на ХІМ віком 45-59 років у порівнянні з пацієнтами у віці до 45 років виявлені більш високі значення абсолютної спектральної потужності бета2-ритму і відносної спектральної потужності бета1-ритму з 2х сторін, також відносної спектральної потужності бета2-ритму в правій півкулі в поєднанні зі зменшенням міжпівкульної когерентності ритмів тета- та альфа діапазонів, внутрішньопівкульної когерентності ритмів альфа-, бета2- в правій лобній ділянці. У пацієнтів віком 60-74 р. в порівнянні з хворими у віці 45-59 років визначено більш високі значення лобно-потиличного градієнта ритмів альфа-діапазону в лівій півкулі головного мозку в порівнянні зі зменшенням міжпівкульної когерентності ритмів дельта-, альфа- і бета2- і внутрішньопівкульної когерентності ритмів бета2- діапазону в правій гемісфері.

Вперше встановлено здобувачем особливості ЕЕГ патернів у пацієнтів з ДЕ в залежності від наявності когнітивних розладів. У хворих з ЛКР при співставленні з пацієнтами без КР більш низькі значення абсолютної спектральної потужності альфа-ритму в правій та лівій півкулі на тлі збільшення відносної спектральної потужності тета-ритму в 2х півкулях і зниженням міжпівкульної когерентності дельта-ритму в лобних і скроневих областях. Для хворих ХІМ з помірними когнітивними розладами в порівнянні з хворими без КР характерні більш високі значення ОСМ тета-діапазону на тлі зменшення внутрішньопівкульної когерентності ритмів дельта-діапазону в 2х півкулях.

Згідно з даними спектрального аналізу БЕА головного мозку розвиток ЛКР у хворих з ДЕ асоціюються зі зниженням абсолютної спектральної потужності альфа діапазону та інтегрального коефіцієнта тета/альфа з акцентом в правій гемісфері на тлі зменшення міжпівкульної синхронізації ритмів дельта-діапазону в лобно-скроневих областях. У хворих з ПКР відзначаються зміни структури повільнохвильової активності, переважно в лівій півкулі у вигляді зменшення інтегрального коефіцієнта дельта/тета на тлі зниження внутрішньопівкульної когерентності ритмів тета-діапазону з двох сторін і дельта-, альфа- і бета- переважно в каудальних відділах правої півкулі головного мозку.

Важливим для аналізу міжсистемних взаємозв'язків є встановлення кореляцій між кількісними параметрами ритму альфа-діапазону (АСПР, ВСПР, ЛЗТ і бета1-діапазону (ВСДР) та бальними оцінками за даними скринінгових нейропсихологічних шкал.

Значно розширив розуміння механізмів різних стадій ДЕ дослідження когнітивного викликаного потенціалу P300 у хворих з ХІМ.

При прогресуванні стадії ДЕ настає продовження ЛПН2 і ЛП P300 у всіх відведеннях і зниження амплітуди N2/P300 в правих лобових та тім'яних відведеннях.

Стійко підтверджені і дані інших досліджень (Інститут геронтології), що при збільшенні віку пацієнтів достовірно збільшувались ЛП N2 та ЛП P300

когнітивного викликаного потенціалу та знижена амплітуда N2/P300 в правому лобному відведенні. Встановлена тенденція до зниження амплітуди N2/P300 КРП при розвитку та прогресуванні КР. Особливий інтерес в розробці нейропсихологічних досліджень представляють дані про негативну кореляцію між загальним балом за шкалою MMSE, БТЛД, МОСА та ЛП N2, а також між подовженням ЛП N2 у хворих з вогнищем ураження білої речовини головного мозку та розширенням лікворовмісних просторів, а також з наявністю постішемічних кіст, зниження амплітуди N2/P300 у хворих з лейкоареозом, постішемічними кістами. В результаті нейрофізіологічного дослідження когнітивних викликаних потенціалів встановлено збільшення тривалості ЛП N2 та ЛП 300 у хворих на ХІМ при прогресуванні стадій ДЕ, КР, збільшення віку та наявності вогнищового ураження білої речовини та розширення лікворовмісних просторів, настає вірогідне подовження ЛП піків N2 та P300. По даним викликаних шкірних вегетативних потенціалів у хворих на ХІМ у пацієнтів з ДЕ I та II стадії переважала парасимпатикотонія. У пацієнтів з ДЕ III стадії відмічалась симпатикотонія.

Слід відмітити встановлені кореляційні зв'язки між окремими показниками шкірного вегетативного потенціалу та ЛП P300 КВП, діастолічним артеріальним тиском АСПР та ВСПР діапазону. Вивчення ВШВП дозволяє проводити оцінку роботи всієї вегетативної регуляції та виявити наявність вегетативної дисфункції та визначити спрямованість загального тону ВНС. У хворих з ПКР збільшується тривалість ЛП ВШВП. Встановлено зворотні кореляційні зв'язки між ЛП ВШВП і рівнем тригліцеридів, тривалістю ЛП P300 КВП і середньою потужністю індекса  $\alpha$ -ритму. Для хворих на ХІМ важливо проводити діагностику вегетативної дисфункції та брати її на увагу при визначенні терапевтичної стратегії хворих цієї категорії.

## **Розділ 5. Характеристики стану судинної стінки та церебральної гемодинаміки у хворих на ХІМ.**

В цьому напрямленні проведено безліч досліджень, але відмінною особливістю цього розділу являється багатофакторний аналіз передбачуваних морфо-функціональних досліджень судин, швидкісних показників церебральної гемодинаміки та вивчення кореляційних зв'язків між когнітивними розладами, віком, стадіями ДЕ. Для хворих ХІМ характерна висока частота деформації БЦА; в роботі дана детальна характеристика та локалізація деформацій, а також розміри інтима-медіа в залежності від стадії ДЕ. Установлений зворотній кореляційний зв'язок між товщиною КІМ та сумарними балами скринінгових шкал БТЛД, швидкістю сенсо-моторних реакцій, віком пацієнтів, стадією ДЕ. У хворих з наявністю атеросклеротичної бляшки більш виражені когнітивні розлади, встановлено зворотній кореляційний зв'язок між кількістю атеросклеротичних бляшок та сумарним балом за БТЛД та прямий - із швидкістю сенсомоторних реакцій. У хворих на ХІМ встановлено збільшення діаметру як екстрацеребральних, так і деяких інтрацеребральних судин каротидного басейну, при прогресуванні стадій ДЕ визначено збільшення діаметру правої та лівої ЗСА, ХА, при збільшенні віку пацієнтів також збільшується діаметр цих артерій.



У хворих на ХІМ встановлено вірогідне зниження максимальної систолічної швидкості кровотоку і збільшення периферичного опору в екстра- та інтракраніальних судинах каротидного та вертебро-базиллярного басейнів (ХА, ОА). Необхідно відмітити наявність негативної кореляції зв'язків між віком пацієнтів, стадією ДЕ, діаметром ЗСА, систолічною швидкістю кровотоку, периферичним опором. У хворих з ПКР визначено зниження систолічної швидкості кровотоку в правій та лівій ЗСА, правій та лівій ВСА, правій та лівій СМА в порівнянні з аналогічними показниками у пацієнтів на ХІМ з ЛКР. Встановлені вірогідні негативні зв'язки між швидкісними показниками кровотоку в БЦА та ЛП, піків N2 та P300 КВП, між Vp в правій ЗСА, ВСА та шкалою MMSE, МОСА.

В роботі дана системна характеристика особливості стану судинної стінки та церебральної гемодинаміки у хворих на ХІМ, отримані відмінності в показниках церебральної гемодинаміки залежно від стадії ДЕ, віку та наявності когнітивних розладів.

## **Розділ 6. Особливості антиоксидантного захисту окислювальної модифікації білків та вмісту біомаркерів хворих на хронічну ішемію мозку.**

Приймаючи до уваги важливу роль системи глутатіону в патогенезі ХІМ здобувачем було проведено визначення вмісту відновленого глутатіону та активності глутатіон залежних ферментів у хворих з ХІМ.

У хворих з ХІМ відмічені порушення обміну глутатіону: знижений вміст глутатіону, підвищені показники глутатіонтрансферази, глутатіонредуктази та знижена активність глутатіонпероксидази, підвищений вміст відновленого глутатіону. По мірі прогресування стадії ДЕ спостерігалось достовірне зниження активності глутатіонпероксидази та підвищення активності глутатіонтрансферази та вмісту SH-груп. Зі збільшенням віку пацієнтів встановлено зниження активності глутатіонпероксидази та підвищення вмісту SH-груп. У хворих на ХІМ знижується активність антиоксидантної системи.

Здобувач представляє динаміку зміни різних ферментних ланок в системі глутатіону в залежності від віку пацієнтів та стадії ДЕ. Стан антиоксидантних систем визначається активністю ферментів супероксиддисмутази, каталази. У хворих на ХІМ нижча активність цих антиоксидантних ферментів в порівнянні із здоровими особами.

Слід відмітити в роботі наявність даних про стан ендотеліальної функції. Базуючись на результатах вивчення метаболітів NO та кореляційних зв'язків рівня метаболітів NO із стадією ДЕ, вмістом глутатіону, активністю глутатіонпероксидази у хворих з ХІМ, обґрунтовані положення про зниження активності ендогенної антиоксидантної системи глутатіона. В той же час у хворих з ХІМ підвищення вмісту ферментів (АФГ та КФГ) при спонтанній та стимульованій окислювальній модифікації білків свідчить про розвиток оксидантного стресу, який збільшується по мірі прогресування стадії ДЕ. Виходячи з ролі гомоцистеїну в формуванні ХІМ, дисертант привів аналіз гомоцистеїну (ГЦ) з врахуванням стадії ДЕ та віку хворого. Установлено, що у хворих з ХІМ достовірно вищим був рівень ГЦ, і по мірі прогресування стадії ДЕ відмічалось зростання ГЦ та рівень ГЦ мав позитивний кореляційний зв'язок із стадією ДЕ, віком пацієнтів та концентрацією ХС ЛННЩ.

XIM - патологічний процес, що має і аутоімунні механізми. В розумінні аутоімунної ланки в системі патогенезу XIM певний вклад вносять дослідження рівня антитіл до NR2- субодиниці NMDA-рецепторів, проведені здобувачем. У хворих XIM рівень антитіл підвищений і по мірі прогресування стадії ДЕ відмічалось достовірне зростання рівня антитіл до NR2-пептиду. В роботі обґрунтовано положення, що рівень антитіл до NR2-пептиду в крові може бути об'єктивним критерієм XIM, а так як підвищення рівня антитіл спостерігається при ДЕ I та II стадіях, що свідчить про залучення глутаматних рецепторів до патологічного процесу вже на ранніх стадіях XIM. Це може слугувати маркером виявлення негативних проявів ішемії мозку.

Діагностичну інформативність ішемії головного мозку мають і дані, представлені в роботі, про вміст нейромаркера – білка S100B. У хворих з різними стадіями ДЕ підвищений рівень білку S100B. Шляхом проведеного кореляційного аналізу встановлено позитивний взаємозв'язок між рівнем білка S100B у сироватці крові хворих та стадією ДЕ і віком пацієнтів.

Слід акцентувати увагу, що отримані здобувачем результати імуноферментного дослідження хворих на XIM про підвищення у них рівня нейромаркера білка S100B при прогресуванні стадій ДЕ та збільшенні віку хворих означає, що вже на ранніх стадіях ДЕ формується генералізована реакція до структурних компонентів нервових клітин у вигляді підвищеного вмісту мозкоспецифічного білка S100B, який свідчить про порушення трофічної і регуляторної функції мікроглії у хворих на XIM. Враховуючи роль мікроглії в функціонуванні нейронів, ці порушення трансформуються в нейрональні процеси.

## **Розділ 7. Співставлення молекулярно-біохімічних показників з клініко-нейропсихологічними, гемодинамічними та нейрофізіологічними змінами хворих на хронічну ішемію мозку.**

В цьому розділі об'єднуються і співставляються дані, що характеризують різні рівні формування патогенетичних механізмів XIM. Слід відмітити, що аналогічної стратегії такого багатофакторного міжсистемного аналізу не проводилось. Встановивши роль антиоксидантної системи у формуванні патогенетичних механізмів XIM, особливості морфо-функціонального стану судин(даних KIM, наявності атеросклеротичних бляшок), нейрофункціонального та нейровізуалізаційного стану головного мозку, даних когнітивних функцій у хворих XIM, здобувач поставив за ціль визначити структуру взаємозв'язку різних показників різних систем: від молекулярно-імунологічних до нейропсихологічних. Встановлено, що у пацієнтів з когнітивними порушеннями відмічалось зниження активності антиоксидантної системи, про що свідчить зниження активності глутатіонпероксидази і підвищення вмісту відновленого глутатіону. У хворих з потовщенням KIM ЗСА. Достовірно нижча активність глутатіонпероксидази та підвищений вміст відновленого глутатіона. У хворих з подовженням латентного періоду КВП Р300 нижча активність глутатіонпероксидази. Аналіз вмісту відновленого глутатіону та глутатіонзалежних ферментів у хворих XIM з урахуванням структурних змін головного мозку показав достовірне зниження активності глутатіонпероксидази та підвищення вмісту глутатіону у хворих з постішемічними кістами та

розширенням субарахноїдальних просторів або шлуночкової системи у порівнянні з хворими без структурних змін головного мозку. Виявлено зворотній зв'язок між активністю глутатіонпероксидази (ГПО) та товщиною КІМ, структурними змінами головного мозку, швидкістю сенсомоторних реакцій, тривалістю ЛП Р300; прямий кореляційний зв'язок між активністю ГПО та загальними балами за БТЛД, МОСА, рівнем відновлення глутатіону (ВГ) та товщиною КІМ і зворотній зв'язок із загальним балом за шкалою МОСА. Вперше встановлено здобувачем суттєві зміни активності ГПО та ВГ у хворих ХІМ залежно від вираженості когнітивних розладів та їх прогресування. Крім того, для хворих з ХІМ з помірними когнітивними порушеннями характерне зниження активності ГПО, підвищення вмісту ВГ. У хворих з порушенням захисних механізмів клітини від оксидантного стресу виявлені ЛКР та ПКР. При прогресуванні когнітивних розладів встановлено зниження активності ГПО і концентрації ВГ у хворих із ПКР порівняно із пацієнтами з ЛКР. Встановлено зв'язок порушення антиоксидантної системи (ВГ, глутатіонзалежних ферментів) з потовщенням КІМ, від структурних змін головного мозку (лейкоареоз, постішемічні кіста та ін.), показників ЛП КВП Р300. Виявлений негативний кореляційний зв'язок між рівнем глутатіону, товщиною КІМ, рівнем ГЦ, швидкістю сенсомоторних реакцій і позитивний – з сумарним балом за шкалою МОСА, БТЛД, негативні – між рівнем ГПО, рівнем ГЦ, загальними балами за шкалою МОСА, БТЛД.

Здобувачем зроблено важливе заключення, що при прогресуванні когнітивних розладів знижується активність ГПО, ВГ; немає залежності активності супероксиддисмутази (СОД) від вираженості когнітивних розладів.

Встановлено помірний позитивний кореляційний зв'язок між вмістом антитіл до NR2-пептиду та активністю ГР, негативний між рівнем антитіл до NR2-пептиду та вмісту тригліцеридів, загальним балом БТЛД. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом білка S100B та швидкістю сенсомоторних реакцій, та зворотній – із сумарним балом за шкалою МОСА. У хворих на ХІМ із перевищенням вмісту білку S100B вищі ВГ, SH, активність ТГ, ніж активність ГПО, вміст ВГ, метаболітів NO, знижена амплітуда N2/P300 КВП. Здобувач чітко систематизував 10 показників вмісту біомаркерів крові хворих на ХІМ залежно від рівня S100B. Важливим елементом в розділі є встановлений негативний кореляційний зв'язок між рівнем білка S100B та когнітивним дефіцитом по шкалі МОСА, амплітудою КВП Р300 та негативний - із швидкістю сенсомоторних реакцій.

В роботі визначені найбільш інформативні предиктори прогресування ХІМ в обстежених хворих. Найбільш інформативними параметрами стали рівень білка S100B, ВГ, стабільних метаболітів NO, ГЦ, ВГ, вміст спонтанних АФГ, в меншому ступені – спонтанних КФГ, SH-груп, активності ГПО, вміст індукованих АФГ. Таким чином підтверджена висока значимість недостатності системи антиоксидантного захисту, ендотеліальної дисфункції, активації процесів ОМБ у прогресуванні ХІМ, супроводжуючи структурні зміни церебральних структур і збільшення концентрації білку S100B у крові. Розроблена мультиваріантна модель для оцінки ризику прогресування ХІМ.

## **Розділ 8. Експериментальне вивчення на моделі тварин патобіохімічних факторів ішемічного ураження головного мозку.**

В системі ішемічного каскаду характерно порушення рівноваги між продуктами вільно-радикального окислення та активністю антиоксидантних систем. На експериментальній моделі ХІМ проведено комплексний аналіз неврологічного дефіциту, стану орієнтовно-дослідницької діяльності, когнітивного дефіциту, активності антиоксидантних ферментів, глутатіонового ланцюга, вміст ВГ та SH-тіолів, нейротоксичного маркера нітрозативного стресу до та після введення препаратів кортексин, тіоцетам. Установлено, що найбільш ефективним є препарат кортексин, який найбільше впливав на підвищення активності глутатіон-залежних ферментів та вмісту відновлених інтермедіатівтіол-антисульфідної системи; 3Д діаграми, наведені в роботі, демонструють взаємозв'язок глутатіонового ланцюга та системиNO у формуванні неврологічного дефіциту в експериментальних тварин. У експериментальних тварин кортексин нормалізує функціонування всієї антиоксидантної системи нейронів та попереджує апоптоз клітин.

Результатом проведеного експериментального нейропротективного впливу кортексина, цитиколіна, тіоцетама на модельовану ХІМ у білих щурів є сприяння зниженню інтенсивності оксидантного нітрозативного стресів в корі головного мозку тварин. Відмічено, що найбільш суттєвий вплив щодо відновлення тіол-дисульфідної рівноваги у нейроні та покращення КФ у експериментальних щурів здійснив кортексин.

Таким чином, за результатом проведеного інтегрального клініко-лабораторного, ультразвукового, нейровізуалізаційного та нейрофізіологічного досліджень, уточнені патогенетичні молекулярно-біохімічні аспекти прогресування ХІМ, а комплексне визначення біомаркерів, в поєднанні з нейропсихологічним тестуванням, проведенням нейрофізіологічного обстеження (КВП Р300, КЕЕГ), ДС БЦА та нейровізуалізаційних методів (КТ, МРТ) обстеження головного мозку, дозволяють проводити ранню діагностику ДЕ та дають змогу вибору раціональної ефективної лікувальної стратегії щодо відновлення антиоксидантного статусу, покращення КФ та психоемоційного стану хворих на ХІМ.

## **Розділ 9. Лікування хворих на хронічну ішемію мозку.**

### **Фармакологічна корекція з використанням нейропротекторних препаратів у хворих на ХІМ.**

Проведено комплексний аналіз впливу кортексину, цитиколіну та тіоцетама у хворих з ХІМ. Курсовий прийом цитиколіну дозою 1000 мг внутрішньовенно впродовж 10 днів, потім 2 мл (200 мг) тричі на день перорально протягом 1 місяця покращив загальний стан хворих на ХІМ, поліпшив КФ та психоемоційний стан пацієнтів, позитивно вплинув на БЕА головного мозку та стан системи глутатіону, як у плазмі крові, так і у гемолізаті еритроцитів хворих, а також зменшив тривалість ЛП Р300 КВП. Отримані в результаті проведеного дослідження виражені позитивні зміни біохімічних та нейрофізіологічних показників спостерігались як після парентерального, так і після перорального періодів прийому препарату.

Застосування нейропротективного препарату тіоцетам у хворих на ХІМ значно покращувало її КФ та психоемоційний стан, що підтверджено даними комплексного нейропсихологічного тестування. А також позитивно впливало на тривалість ЛП Р300 КВП, за результатами нейрофізіологічного дослідження. Крім того, прийом тіоцетама мав нівелюючий вплив на клінічні прояви ХІМ, особливо значно зменшилась кількість скарг на зниження працездатності, концентрації уваги та пам'яті, швидку стомлюваність, запаморочення та головний біль. Суттєві зміни встановлені і у системі антиоксидантного захисту організму. Так, достовірно змінились активності глутатіон-залежних ферментів як у плазмі крові, так і у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ. Достовірно підвищився вміст ВГ у гемолізаті еритроцитів. Більш інтенсивні зміни вивчених показників виявлені після парентерального введення препарату. Після курсового прийому тіоцетама 86,6% хворих на ХІМ відмітили значне та помірне покращення свого стану.

Застосування нейропротективного препарату кортексин у хворих на ХІМ значно покращувало їх КФ, що підтверджено даними тестування та результатами нейрофізіологічного дослідження. Курсове лікування кортексином значно вплинуло на стан системи глутатіону як у плазмі, так і гемолізаті еритроцитів хворих. Отримані результати дослідження обґрунтовують клінічну доцільність призначення кортексину хворим на ХІМ з метою попередження поліпрагмазії при лікуванні хронічних форм ЦВЗ.

В роботі проведений порівняльний аналіз дії кортексина, тіоцетама, цитиколіна, на основі результатів якого рекомендовано пацієнтам на ХІМ з КР, порушенням переважно оптико-просторових функцій та тривожно-депресивним синдромом доцільно призначати кортексин або цитиколін, а пацієнтам з дисбалансом у системі антиоксидантного захисту – тіоцетам або цитиколін.

### **В розділі: Аналіз та узагальнення результатів дослідження**

Розглянуті основні ланки ХІМ та визначені предиктори прогресування ХІМ. В клінічній картині хворих на ХІМ висока частота когнітивних порушень. Актуальним є комплексний підхід до ранньої діагностики когнітивних порушень не тільки методами нейропсихологічного тестування, а й методами нейрофізіологічного обстеження, що тим самим дозволить об'єктивно встановити вираженість КР та дасть змогу своєчасно призначити адекватну терапію з динамічною оцінкою її ефективності. В цьому розділі проведений аналіз психоемоційного і когнітивного стану залежно від стадії ДЕ. На основі даних шкал Бека, MMSE, МОСА, ТМГ, тестів Спілберга-Ханіна, нейровізуалізації, в структурі когнітивного дефіциту у хворих на ХІМ переважали порушення оптико-просторових функцій, зниження активної уваги, швидкості мовлення, модально-неспецифічні порушення пам'яті.

В розділі обговорюється дисбаланс вегетативного реагування з превалюванням парасимпатикотонії на ранніх стадіях ДЕ та симпатикотонії при ДЕ III стадії, що пов'язано з порушенням адаптаційних механізмів, які регулюються лімбіко-ретикулярним комплексом головного мозку. Залежно від стадії ДЕ, характерні особливості ВЕА головного мозку. Для хворих на ХІМ з ЛКР характерні зниження АСПР  $\alpha$ -діапазону переважно в лівій півкулі в поєднанні із збільшенням ВСПР  $\theta$ -діапазону та інтегрального коефіцієнту  $\theta/2$  у

правій гемісфері. А в пацієнтів на ХІМ з ПКР встановлені зміни структури повільно хвильової активності переважно в лівій півкулі і зниження внутрішньопівкульної когерентності ритмів  $\theta$ -діапазону з двох сторін, а також  $\delta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ -діапазонів.

У хворих на ХІМ встановлені суттєві зміни в стані церебральної гемодинаміки у вигляді дифузного зниження швидкісних параметрів кровотоку та підвищення індексів судинного опору церебральних артерій при прогресуванні стадій ДЕ та розвитку КР. Вперше розглянуті дані про особливості активності антиоксидантної системи залежно від вираженості КР. Визначення нейромаркерів ураження мозкової тканини (антитіла до NR2-пептиду і білка S100B, ГЦ), дослідження стану антиоксидантної системи у поєднанні з нейропсихологічним тестуванням і проведенням нейрофізіологічного обстеження – КВП Р300, а також стану судинної стінки за ДС БЦА дозволяють проводити комплексну патогенетично обґрунтовану діагностику ранніх стадій ДЕ.

З метою вивчення патобіохімічних проявів ішемічного ураження головного мозку проведено експериментальне дослідження на 60 білих щурах з модельованою ХІМ. За результатами експериментального дослідження встановлено, що модельована ХІМ у білих щурів призводить до зниження активності антиоксидантної системи у вигляді зниження активності глутатіонзалежних ферментів. Отримані дані свідчать, що моделювання експериментальної ХІМ у тканинах головного мозку тварин викликає активацію процесів вільно радикального окислення та розвитку оксидативного стресу, який відіграє ключову патогенетичну роль у процесах ушкодження нейронів головного мозку.

За результатами експериментального дослідження встановлено, що призначення нейропротективних препаратів (цитиколіну, тіоцетаму, кортексину) приводило до підвищення активності антиоксидантних ферментів ГТ, ГР та ГПО, рівнів SH-груп та ВГ, а також зниження вмісту нітротирозину в корі головного мозку. Але найбільший вплив, за вивченими показниками, здійснив кортексин, який підвищив активність ГТ у 1,7 рази, ГР у 2,4 рази та ГПО – у тричі, а зниження вмісту нітротирозину в 2,5 рази ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, проведення експериментального нейропротективного впливу на модельовану ХІМ у білих щурів, сприяло зниженню інтенсивності оксидативного та нітрозативного стресів у корі головного мозку тварин. Однак, ступінь вираженості впливу на виявлені зміни в кожній групі експериментальних тварин був різним та залежав від застосованого препарату.

Патогенетичне обґрунтування доцільності застосування нейропротективних препаратів для відновлення антиоксидантного захисту, нейрометаболізму тканини головного мозку, покращення КФ дозволяє оптимізувати терапевтичну стратегію при ХІМ. Беручи до уваги вивчені ланки патогенезу розвитку ХІМ, все таки клінічний перебіг хвороби залишається індивідуальним та залежним від стану метаболізму та ендогенного антиоксидантного захисту головного мозку, а також реактивності нейроімунної системи та ефективності патогенетично обґрунтованого терапевтичного впливу.

Представлена концепція ХІМ обґрунтовує розвиток когнітивних, психоемоційних, вегетативних порушень, присутніх при всіх трьох стадіях ДЕ,

та обумовлює її подальше ретельне вивчення. Прогресування стадій ДЕ проявлялось появою вогнищевих неврологічних синдромів і прогресуванням КР, внаслідок поглиблення гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку.

За результатами проведеного ефектності цитиколіну, тіоцетаму, кортексину встановлені певні особливості. Обговорюється патогенетичне обґрунтоване застосування цитиколіну, тіоцетаму і кортексину у хворих на ХІМ за 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 лежать в основі клінічних проявів ХІМ.

Висновки базуються на ретельному та глибокому аналізі результатів комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного, молекулярно-біохімічного, нейровізуалізаційного і нейрофізіологічного обстеження хворих з різними стадіями ДЕ.

У висновках представлено структура когнітивного дефіциту і дана диференційна характеристика когнітивного дефіциту в залежності від нейровізуалізаційних змін головного мозку, когнітивного викликаного потенціалу. На основі спектрального аналізу БЕА головного мозку у хворих з ХІМ представлені особливості зміни повільно хвильової активності і АСПР  $\beta$ 2-ритма в правій півкулі, відмічено дифузне поглиблення порушень внутрішньопівкульної та міжпівкульної когерентності ритмів в діапазоні  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$  при прогресування стадій ДЕ. Представлені взаємозв'язки між наявністю атеросклеротичних бляшок в сонних артеріях та рівнем глутатіону, концентрації стабільних метаболітів NO у хворих ХІМ. Визначена негативна роль гіпергомоцистемії на стан когнітивних функцій і представлені взаємозв'язки гіпергомоцистемії та оксидантного стресу. Розглядається вплив антитіл до NR2-пептиду на прогресування стадії ДЕ і виснаження резервно-адаптаційних можливостей організму. У хворих ХІМ визначено підвищення рівня білку S100B як маркера ушкодження мозкової тканини у хворих на ДЕ і при підвищеному його рівні спостерігаються зміни когнітивного викликаного потенціалу та зниження реактивності. Запропоновано застосування рівня білка S100B для оцінки ризику прогресування ХІМ. На основі впливу нейропротективних препаратів (кортексин, тіоцетам, цитиколін) по різних клініко-неврологічних, нейропсихологічних, нейрофізіологічних параметрах запропоновано їх диференційне застосування. Представлена структура впливу метода біоадаптивного управління на хворих ХІМ та обґрунтовано його використання.

### **Запитання**

Таким чином, представлена в роботі ціль і та задача, в певному ступені виконана. Принципових зауважень до дисертаційної роботи Демченко А.В. немає, але є наступні запитання до представлених даних в окремих розділах:

- В 4 розділі дуже детально представлені характеристика біоелектричної активності головного мозку у хворих ХІМ, в той же час не обговорюються півкульні особливості електрогенезу, які враховують морфо-функціональну асиметрію мозку, що інформативна для пояснення механізмів мнестичних порушень при ХІМ. Як свідчать

Ваших дані, найбільш виражені зміни БЕА головного мозку (повільнохвильова активність) відмічаються в лівій півкулі. Як Ви рахуєте, з чим це пов'язано?

- Питання по Вашим даним. Що більш інформативно для нейропсихологічних досліджень по Вашим даним при ХІМ: шкала МОСА чи MMSE?
- Які з вивчених нейропсихологічних, електрофізіологічних, біохімічних показників можуть бути включені в систему для кількісної оцінки стану мнестичних функцій та прогнозу ХІМ?

### **Висновок**

Дисертаційна робота Демченко А.В. на тему «Хронічна ішемія мозку (аспекти патогенезу, діагностики та лікування)» є закінченим науковим дослідженням, що розробляє проблему комплексного аналізу патогенезу ХІМ і удосконалення діагностичних та терапевтичних заходів, базуючись на системному та міжсистемному аналізі та корекції нейропсихологічних, біоелектричних, біохімічних і нейрофізіологічних показників у хворих з різними стадіями ДЕ. Актуальність теми дисертації, наукова новизна, достатній обсяг проведених досліджень, вірогідність отриманих результатів та їх практичне значення дозволяють стверджувати, що дисертаційна робота Демченко А.В. відповідає вимогам пункту 13 «Положення про присудження наукових ступеней та присвоєння вчених звань ВАК України стосовно дисертацій та здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а дисертант як науковець та висококваліфікований лікар заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Офіційний опонент

д.м.н., провідний науковий співробітник

відділу судинної патології головного мозку

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова

НАМН України»

Кузнєцов В.В.