

В І Д Г У К
офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Паснок Анжеліки Володимирівни
на докторську дисертаційну роботу Тріщинської Марини Анатоліївни
на тему: «Судинорохова функція ендотелію при початкових стадіях
хронічних цереброваскулярних захворювань»

Цереброваскулярна хвороба, що приводить до гострих та хронічних форм судинової мозкової недостатності в даний час стає основною соціально-медичною проблемою не тільки клінічної невропатології, але й суспільства в цілому. На сьогодні інсульт і хронічна ішемія головного мозку (ХІМ), являються, наряду з важкими травмами, чільними причинами інвалідності. Прогресуючий ріст цереброваскулярної патології приводить до значного росту не тільки гострих інсультів, але і числа пацієнтів із хронічною ішемією головного мозку.

В основному, хворі з хронічною ішемією головного мозку, це пацієнти амбулаторної ланки, похід в поліклініку для них є складним (оскільки не має термінової необхідності). Досить часто їм виставляються комплексні діагнози, де цереброваскулярна патологія не враховується чи стоїть у розряді ускладнень, що утруднює отримання об'єктивних даних, які необхідні для ранньої діагностики вказаної патології. Дефіцит часу сімейних лікарів та невропатологів в амбулаторно-поліклінічних закладах також часто веде до невірної трактування даного діагнозу.

Тому пошук нових вірогідних та мало затратних діагностичних тестів ранньої хронічної ішемії головного мозку є одним із пріоритетних напрямків сучасної судинної неврології. А оскільки, дисертаційна робота Тріщинської Марини Анатоліївни, присвячена саме вирішенню даної проблеми, то можна стверджувати, що дослідження є надзвичайно потрібним і цінним в теоретичному та, особливо, в практичному плані.

Робота М.А.Тріщинської, що рецензується, написана по загальноприйнятій формі та складається із вступу, 12 розділів, підсумку, висновків та практичних

рекомендацій, а також списку використаної літератури та додатків.

У вступі авторка, з урахуваннях сучасних наукових даних літератури, обґрунтовує актуальність, мету та завдання, об'єкт і предмет дослідження, новизну та практичне значення отриманих нею результатів.

Як видно із вступу, мета та завдання дослідження сформульовані чітко, а його новизна полягає в теоретичному узагальненню та новому підході до трактування причин виникнення та прогресування судинорухової ендотеліальної дисфункції (ЕД) при хронічній ішемії головного мозку з розробкою сучасних клініко-діагностичних підходів, прогностичних критеріїв та рекомендацій ведення таких хворих в поліклінічних чи стаціонарних умовах в залежності від рівнів артеріального тиску, ураження головного мозку, даних спадкового анамнезу та наявності факторів ризику.

Вперше, на основі комплексного вивчення стану кровообігу по магістральних артеріях головного мозку, системної гемодинаміки, наявної ендотеліальної дисфункції й імунологічних порушень у функціонуванні серцево-судинної системи, проведено вивчення впливу останніх на нейровізуалізаційні, клінічні, неврологічні та нейропсихологічні вияви ранньої хронічної ішемії головного мозку.

Встановлено патогенетичне значення ендотеліальної дисфункції в порушенні цереброваскулярної реактивності та розвитку артеріальної гіпо- і гіпертензії. Доведений щільний взаємозв'язок порушення судинорухової функції ендотелію з механізмами ауторегуляції мозкового кровообігу у виникненні та прогресуванні хронічної мозкової ішемії у пацієнтів в залежності від кількості наявних у них судинних факторів ризику.

Авторкою розширені наукові дані про системні та церебральні гемодинамічні механізми розвитку розповсюдженої та судинорухової ендотеліальної дисфункції у хворих з клінічними проявами хронічної ішемії головного мозку в залежності від структурного церебрального ушкодження.

Тріщинською М.А. розроблений уніфікований спосіб діагностики порушень

судинорухової функції ендотелію з подальшим обґрунтуванням необхідності проведення ендотелій-протекційної терапії, вже на ранній стадії хронічної ішемії головного мозку, коли клінічні прояви даного порушення важко діагностувати.

Доведено, що визначення рівня ендотеліну-1 в крові хворих із цереброваскулярними захворюваннями дозволяє діагностувати наявність ураження судинної системи зі структурними ушкодженнями тканини головного мозку, тоді як аналогічним діагностичним критерієм у хворих без структурного ушкодження може виступати підвищений рівень нітрити.

Проведені дослідження дали можливість Тріщинській М.А. розробити та апробувати, з доведенням ефективності, схему використання визначення рівня нітрити, ендотеліну-1 (ЕТ-1) та показників індексів реактивності у якості клініко-діагностичних маркерів глибини судинних порушень і структурних ушкоджень головного мозку.

Дисертанткою розроблені діагностична програма та лікувально-профілактична тактика ведення хворих із початковими проявами цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) та доведена можливість клінічного регресу ендотеліальної дисфункції у вказаній групі пацієнтів, що безсумнівно має важливе медико-соціальне значення.

Складені авторкою алгоритми діагностики, прогнозу розвитку хронічної ішемії мозку, її профілактики та оптимізованого лікування з використанням L-аргініну для усунення розповсюдженої та судинорухової ендотеліальної дисфункції, становлять основну практичну цінність дослідження та достатньо широко впроваджені в практику неврологічних лікувальних закладів.

В розділі 1 «Огляд літератури» Тріщинська М.А. детально описує відомі на цей час патофізіологічні та патоморфологічні чинники розвитку хронічної ішемії головного мозку з детальним аналізом значимості кожного окремого фактора ризику на перебіг даного захворювання. Ретельний аналіз існуючих на сьогодні класифікацій, дозволив авторці визначити місце та класифікаційні ознаки ранньої хронічної ішемії головного мозку серед захворювань серцево-судинної системи, з

подальшим аналізом ефективності та доцільності використання існуючих сьогодні інструментальних досліджень, що застосовуються при діагностиці даної патології, а саме: нейровізуалізації (МРТ) із застосуванням більш чутливого дифузійно-зваженого зображення.

Дисертанткою підкреслюються основні функції судинного ендотелію, вказуються можливі механізми його ушкодження та узагальнюються відомості про біологічні речовини, що мають вплив на регуляцію тонуусу судин та стан ендотеліоцитів.

Авторка детально характеризує роль оксиду азоту та ферментів нітритоксидсинтази в розвитку гострої та хронічної ішемії головного мозку, підсумовуючи значення оксиду азоту для ЦНС.

Окремо поданий ретельний аналіз центральних та локальних механізмів регуляції тонуусу церебральних судин, а також вплив системного артеріального тиску на захисні ауторегуляційні механізми церебральної перфузії.

Скрупульозний аналіз літературних даних, щодо ролі цереброваскулярної реактивності у формуванні величчии просвіту мозкових судин, а отже і стану мозкової перфузії, дав можливість Тріщинській М.А. прийти до висновку, що до цього часу накопичено недостатньо даних, щоб стверджувати або спростовувати незалежність міогенного механізму регуляції мозкового кровотоку від стану ендотеліальної функції церебральних судин

Питанню порушення фізіологічного функціонування ендотелію або ендотеліальній дисфункції, авторка присвятила цілий підрозділ. В якому поданий сучасний погляд на механізми формування, відомі складові та фактори ризику розвитку порушення функції едотеліоцитів в прогресування хронічної ішемії головного мозку. Попри велику кількість сучасних наукових досліджень, стосовно стану ендотеліальної функції у осіб із ХІМ, що детально проаналізовані Тріщинською М.А., авторка вказує на необхідність вивчення ендотеліальної функції у розрізі саме структурного ураження головного мозку у осіб із початковими проявами ХІМ, чому і присвячена її робота.

В цілому розділ написаний добре, свідчить про високу ерудицію авторки в досліджуваній проблемі. Проте, в описі підрозділу «1.2. Анатомія та фізіологія ендотеліоцитів» акцент робиться на механізми функціонування ендотелію судин, а не на анатомічній будові останнього. Тому, можливо, слід би було з назви підрозділу видалити слово «анатомія».

Також в першому розділі наявні невірні переклади термінів з російської мови, як то: «ісходів», «дифузійно-взваженого», «періваскулярних», які слід замінити українськими аналогами.

Другий розділ присвячений опису власних спостережень, матеріалу та методам обстеження. З розділу видно, що авторкою проведене проспективне скринінгове дослідження 5049 осіб, із яких у 306 була діагностована рання ХІМ. Всі хворі розподілені в групи відносно наявності чи відсутності в них структурних змін головного мозку за даними магнітно-резонансної томографії, а також віку. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку.

Також в даному розділі дисертантка подає детальний опис всіх методів обстеження хворих, які використовувались нею в процесі написання роботи, а саме: клінічних, неврологічних, нейропсихологічних, МРТ головного мозку, УЗДГ, добового моніторингу артеріального тиску, визначення варіабельності серцевого ритму, оцінки стану цереброваскулярної реактивності (ЦВР) та потокозалежної вазодилатації плечової артерії.

Окремо подані методики проведення лабораторних досліджень, як загальноприйнятих, так і специфічних, зокрема визначення рівня ендотеліну-1, рівня нітриту, С-реактивного білку, рівня аутоантитіл (аутоАТ) до антигенів тромбоцитів, серця й ендотелію судин у сироватці крові. Використання саме специфічних методик лабораторних досліджень дозволило Тріщинській М.А., розширити рівень наших знань, про біохімічні особливості формування ендотеліальної дисфункції та стану цереброваскулярної реактивності у хворих із початковими проявами ХІМ.

На нашу думку кількість обстежених хворих, характер патології, що досліджувалась та використані методики вичерпно розглянуті, а проведений авторкою статистичний аналіз отриманих результатів, обґрунтовує вірогідність отриманих в процесі дослідження висновків.

Розділ 3 «Клініко-неврологічна та нейропсихологічна характеристика пацієнтів з початковими проявами хронічної ішемії мозку» присвячений клініко-неврологічному обстеженню стану пацієнтів із детальним аналізом наявних в них скарг і симптомів.

Тріщинською М.А. в процесі статистичного аналізу отриманих скарг, доведено, що пацієнти без змін на МРТ головного мозку мали нестійкі, перехідні, загального характеру скарги, тоді як структурні ушкодження головного мозку за даними МРТ асоціювалися із скаргами на шум у вухах та зниження пам'яті.

Вищевказані відмінності скарг хворих різних груп були підтвержені і різним нейропсихологічним паттерном, який вивчався авторкою за допомогою: Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій, шкали Спілбергера, шкали оцінки астенії MFI-20, шкали для оцінки депресії Бека, а також опитувальника для виявлення ознак вегетативних змін. Значна кількість діагностичних критеріїв наявних нейропсихологічних порушень дозволила дисертантці визначити пріоритетні алгоритми у хворих із структурним ураженням головного мозку та без. Зокрема авторкою доведено, що при структурному ураження головного мозку у хворих наявні когнітивні розлади за шкалою MoCA, що значущо асоціювалися з наявністю дрібних вогнищ у білій речовині головного мозку судинного генезу та лейкоаріозу за даними МРТ.

Розділ в цілому написаний добре. Критичних зауважень у нас не виникло.

IV розділ присвячений аналізу розповсюдженості судинних факторів ризику (СФР) у обстежених хворих із початковими проявами ХІМ. В цьому розділі авторка цілком обґрунтовано доводить достовірний зв'язок між кількістю СФР та ступенем структурного ураження головного мозку, АГ, вираженістю когнітивного дефіциту, віком, рівнем ендотеліну-1 в сироватці крові та цереброваскулярною

реактивністю мозкових судин у відповідь на метаболічні та міогенні стимули вазодилататорної та вазоконстрикторної направленості.

Зроблений висновок про те, що наявність СФР та їх комбінація достовірно супроводжувалася схильністю до виникнення ендотеліальної дисфункції. Тріщинська М.А. за результатами даного розділу дійшла до цінного для профілактичної медицини висновку - оскільки існує механізм впливу на розвиток СФР, то і прогресування ендотеліальної дисфункції можна призупинити чи попередити.

Розділ добре ілюстрований таблицями з демонстрацією впливу СФР на різні клінічні прояви ранньої цереброваскулярної хвороби.

П'ятий розділ присвячений аналізу впливу різних складових змін добового артеріального тиску на клінічні вияви та лабораторні показники крові хворих із ХІМ. Зокрема дисертанткою констатовано, що пацієнти з різним ступенем ураження головного мозку за даними МРТ статистично значущо не відрізнялися за середньодобовими показниками ДМАТ, за величиною ранкового підйому АТ та за розповсюдженістю певних добових кривих АТ.

Інформативним фактором, що може вказати на наявність структурного ушкодження головного мозку, за результатами дослідження, став показник навантаження $AT_{\text{сист.}}$ вночі.

Дисертанткою, шляхом математичного моделювання, виділені також окремі неврологічні симптоми, як то: порушення фотореакцій, поверхневих та глибоких рефлексів, наявність рефлексів Штрюмпеля та Россолімо, хиткість в позі Ромберга, що асоціювалася з підвищеним навантаженням $AT_{\text{сист.}}$

Дані про досить велику щільність асоціативного зв'язку рівня нітриту з навантаженням $AT_{\text{сист.}}$ протягом доби вказували на прогресування розвитку судинорухової ендотеліальної дисфункції у обстежених пацієнтів, а отже отримані асоціації можуть бути використані з метою експрес-діагностики.

В розділі містяться таблиці параметрів та результатів математичного моделювання, що сприяє повному розумінню викладеного матеріалу

дисертаційної роботи.

Цікавим та безперечно цінним із наукової точки зору є шостий розділ дисертації, оскільки в ньому приводяться результати дослідження функціонального стану вегетативної нервової системи при початкових проявах хронічної ішемії головного мозку. Вивчений авторкою стан варіабельності ритму серця, продемонстрував статистично значущу різницю лише за показником відсотку сусідніх інтервалів R–R, які розрізняються більше, ніж на 50 мсек, між пацієнтами без ознак ураження головного мозку та хворими з структурними змінами у головному мозку, включаючи церебральну атрофію легкого ступеня, з чого дисертантка робить вірогідний висновок про значуще більш низьку активність парасимпатичної ланки ВНС у осіб групи зі структурними змінами на МРТ.

Враховуючи наявність статистично значущих зв'язків біохімічних маркерів судинорухової функції ендотелію із індексом стандартного відхилення всіх нормальних синусних інтервалів R-R за весь період вимірювання, авторкою зроблене припущення, що судинорухова ЕД супроводжується порушенням балансу між ланками ВНС із пригніченням активності автономного контуру, тоді як на фоні зростання рівня ХС ЛПНЩ і розвитку атеросклерозу стерігалася тенденція до підвищення активності парасимпатичної ВНС. З практичної точки зору, корисним є висновок дисертантки про те, що порушення балансу ланок ВНС супроводжується судиноруховою ЕД, але не обов'язковим є порушення реактивності мозкових судин.

Даний розділ грамотно оформлений із позицій сприйняття великої кількості матеріалу, що поданий в таблицях, проте показники варіабельності ритму серця подані латинською літерацією, без наявного їх роз'яснення в переліку умовних скорочень, що зрештою легко можна виправити.

Розділ 7 «Клінічна інтерпретація даних ультразвукового дослідження судин голови та шиї у пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії головного мозку» представляє, на нашу думку, особливу цінність для судинної неврології,

оскільки авторкою ретельно проаналізовані результати застосування ультразвукового дослідження у визначенні ступеня та характеру ушкодження магістральних судин голови та шиї 136 хворих, а також зв'язок виявлених змін із потокозалежною вазодилатацією. Також встановлено за даними функціональних проб, що рівень ET-1 статистично значущо корелював із показниками опору у середній мозковій артерії, а рівень нітриту статистично значущо корелював із показниками діастолічної швидкості току крові у задніх мозкових та хребтових артеріях. Тоді, як рівень аутоАТ до структурних компонентів судинної стінки, крові та серця був переважно пов'язаний з показниками резистентності у судинах головного мозку.

Тріщинська М.А. ще раз підтвердила існуюче на сьогодні положення про широту нормальних вікових діапазонів ауторегуляції мозкового кровообігу та продемонструвала наявність різноскерованих відповідей на метаболічні та міогенні стимули вазодилаторної спрямованості. Практичну клінічну цінність має висновок дисертантки, про те що знижений рівень нітриту і/або підвищений ET-1 свідчить про зменшений резерв цереброваскулярної реактивності, а отже прогнозує більший ризик виникнення небажаних судинних подій. Розділ достатньо ілюстрований діаграмами, з результатами вказаних досліджень, які додатково візуалізують найбільш значимі з них.

У розділі 8 «Потокозалежна вазодилатація як маркер ендотеліальної функції у осіб із початковими проявами ХІМ» авторка довела, що пацієнти всіх груп із початковими проявами ХІМ статистично значущо відрізнялися за результатами компресійної проби — відсотком потокозалежної вазодилатації (ПЗВД) та індексом ендотеліальної вазодилатації (ІЕВ) від результатів осіб групи контролю.

Отримані данні свідчили, що пацієнти зі змінами на МРТ головного мозку судинного генезу мали статистично значуще нижчу здатність до ПЗВД у відповідь на пробу з манжеткою, що свідчило про порушення функції (обмеження функціонування або виснаження) ендотелію судин — розповсюджену судинорухову ЕД. Авторка, виокремивши групу осіб із ознаками розповсюдженої

ЕД, на підставі отриманих показників ПЗВД та ІЕВ, довела зв'язок останньої з ступенем структурного ураження головного мозку при початкових проявах ХІМ. Також за показниками ПЗВД та ІЕВ пацієнти з АГ I та II ступеня статистично значущо відрізнялися від осіб із артеріальною гіпотензією. Біохімічні маркери судинорухової функції ендотелію також статистично значущо, з помірною щільністю, корелювали із показниками ПЗВД, а отже останній чинник можна застосовувати в якості діагностичного критерію судинорухової ендотеліальної дисфункції.

Велика кількість таблиць у даному розділі полегшує сприйняття результатів клінічного та лабораторного обстеження хворих і демонструє вірогідність отриманих результатів.

В 9 розділі Тріщинська М.А. на підставі визначення рівня біохімічних маркерів судинорухової функції ендотелію при початкових проявах ХІМ, доводить значущість ET-1 у формуванні структурних змін головного мозку, тоді як рівень нітриту мав виражений вплив на формування початкових проявів ХІМ на етапі відсутності структурних змін головного мозку. Вказана різниця змін рівнів ендотеліну-1 і нітриту, може бути використана у якості диференційно-діагностичного критерію наявності чи відсутності структурних змін ще до проведення дорого-вартісного МРТ-обстеження.

Широке вивчення рівня аутоантитіл (аутоАТ) до основних структурних компонентів серцево-судинної системи, що детально подано та проаналізовано в 10 розділі дисертації, дозволило дисертантці зробити висновок про те, що більше як у половині обстежених пацієнтів із судинними факторами ризику спостерігалось зниження середнього індивідуального рівня імунореактивності, що свідчило на користь зміни аутоімунологічного профілю серцево-судинної системи при початкових проявах хронічної ішемії мозку та чутливості автономного впливу на органи-мішені, зокрема міокард. Вказані порушення зростали по мірі збільшення віку хворих. Тож, профілактично-лікувальні заходи мають більшу ефективність в більш молодому віці.

Для більш кращого сприйняття викладеного в розділ 10 матеріалу про асоціативні зв'язки між показниками аутоімунної реактивності та суб'єктивними (табл. 10.6) і об'єктивними (табл. 10.7) даними клініко-неврологічного обстеження, можливо слід було використати додатково графічне зображення.

Розділ 11 присвячений аналізу розподілу й оцінці характеру та щільності взаємозв'язків показників потокозалежної вазодилатації (ПЗВД), рівня нітриту (як більш стабільного метаболіту NO) та ET-1 у осіб із початковими проявами ХІМ із урахуванням наявності, стадії та ступеня АГ. Проведений аналіз даних показав, що, особи контрольної групи та пацієнти із початковими проявами ХІМ статистично значущо відрізнялися за біохімічними показниками судинорухової функції ендотелію та відсотком ПЗВД, що свідчило про значущість ендотеліальної функції у формуванні ЦВЗ, принаймні на початкових її стадіях.

Трищинською М.А. було встановлено, що підвищення рівня ET-1 мало значення для ініціації АГ у осіб із початковими проявами ХІМ та відіграло значну роль у субклінічному ураженні органів-мішеней на фоні АГ у порівнянні з особами без АГ та хворими з АГ без ураження органів-мішеней. Тоді як рівень нітриту значущо знижувався по мірі підвищення ступеня АД, особливо у пацієнтів із субклінічним ураженням органів-мішеней на фоні II стадії АГ у порівнянні з особами без АГ та субклінічного ураження органів-мішеней на фоні АГ. Відсоток ПЗВД мав значення для ініціації АГ, незалежно від стадії та ступеня АГ. Останнє дозволило у випадку сумнівів щодо ініціації або призначення комбінованої антигіпертензивної терапії у пацієнтів із підвищеним АД застосовувати показники судинорухової функції в якості необхідної інформації щодо ураження судинної системи у пацієнтів із початковими проявами ХІМ.

Розділ багато ілюстрований рисунками та діаграмами з метою демонстрації доцільності проведених математичних пошуків вірогідних взаємозв'язків між біохімічними маркерами судинорухової функції ендотелію та показниками потокозалежної вазодилатації у осіб із початковими проявами ХІМ.

Вищевикладені результати наукових досліджень дисертантки зумовили

необхідність пошуку найоптимальнішого методу лікування виявлених факторів порушення судинорухової функції ендотелію, з проведенням плацебо-контрольованого порівняльного аналізу терапевтичної його ефективності. Вирішенню вказаного завдання і присвячений 12 розділ дисертаційної роботи.

Дисертанткою доведений значний позитивний вплив L-аргініну на клініко-неврологічні ранні прояви ЦВЗ. Застосування L-аргініну у пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку за наявності ендотеліальної дисфункції виявилось ефективним щодо підвищення рівня нітриту у осіб із судиноруховою ЕД та дозволило нормалізувати рівень ендотеліну-1, що має сприяти зниженню рівня небажаних судинних подій у даній когорті хворих.

В підсумку (розділ 13) Тріщинська М.А., проводячи співставлення отриманих нею даних із результатами досліджень інших авторів, доводить необхідність і пріоритетність запропонованих нею досліджень для уточнення клініки, методів діагностики та лікування хворих із ранніми проявами хронічної ішемії головного мозку. Чітко визначає сприятливі та несприятливі фактори в розвитку та перебігу захворювання, обґрунтовує, з позицій доказовості за даними математичного моделювання, складені алгоритми діагностики та лікування цих хворих. Визначені фактори, що впливають на прогноз захворювання в плані життя та відновлення розумової працездатності, а також можливість ранньої профілактики подальшого розвитку ЦВЗ.

Аналіз даного розділу дає можливість оцінити авторку, рецензованої дисертаційної роботи, як зрілого дослідника, що аналізує значну різноскеровану кількість отриманих в результаті дослідження даних та робить абсолютно адекватні висновки.

Висновки логічно витікають із отриманих даних. Список використаної літератури включає 441 джерело (167 кирилицею та 274 латиною). Наявні 3 додатки, що містять 6 таблиць, полегшують сприйняття та розуміння викладеного в тексті дисертації матеріалу.

Під час аналізу роботи в нас виник ряд зауважень:

1. Має місце ряд описок і граматичних неточностей (стор. 9, 11, 15, 21, 32, 50, 60, 71, 79, 92, 127, 150, 172, 232, 260, 271, 278, 280, 291, 296).
2. Словосполучення «присосовочно-компенсаторні» слід замінити на «присосувально-компенсаторні» (стор. 231).
3. Застосований термін «манжеткова проба» слід вживати як «проба з манжеткою чи «манжетова проба» (стор. 254).
4. В тексті роботи зустрічаються слова «зустрічаємість», «старішання», «комок» які відсутні в українському орфографічному словнику.

Згідно даних зауважень варто внести поправки в дисертаційну роботу при остаточному її редагуванні.

При рецензуванні дисертації також виникло ряд запитань до авторки, а саме:

1. Для доплерографічної локації яких судин Вами застосовувався субокципітальний і трансокципітальний доступи (стор. 73)? І в чому полягає різниця між вказаними доступами?
2. Ви пишете (стор. 131), що «ВР розвитку нестенозуючого АС при підвищенні навантаження $AT_{\text{сист.}}$ вдень збільшувався у 3,1 рази (ДІ 0,9–10,9), при збільшенні навантаження $AT_{\text{сист.}}$ вночі підвищувався у 5,8 рази (ДІ 1,6–21,4), що свідчило про значущість навантаження $AT_{\text{сист.}}$ для ініціації атеросклеротичного процесу». Яким механізмом на Вашу думку можна пояснити даний феномен?
3. Чому, на Вашу думку, рівень нітриту статистично значущо корелював з показниками ЛШК (стор. 167) ?
4. З чим пов'язана менша реактивність артерій ВББ на вазодилітаторні та вазоконстрикторні метаболічні стимули у порівнянні з судинами КБ (стор. 174)?
5. Чому, на Вашу думку, порушення судинорухової функції ендотелію асоціювалося саме із координаторними та пірамідними симптомами (стор. 226)?

Вказані зауваження в ніякій мірі не зменшують теоретичної та практичної цінності дослідження та легко можуть бути виправлені авторкою.

Зміст автореферату повністю відповідає змістові дисертації.

ВИСНОВОК.

Докторська дисертаційна робота Тріщинської Марини Анатоліївни на тему: «Судинорохова функція ендотелію при початкових стадіях хронічних цереброваскулярних захворювань» є самостійною завершеною науковою працею; що за актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, якістю виконання повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013, а її авторка заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – «Нервові хвороби».

**Завідувачка кафедрою
невропатології та нейрохірургії
факультету післядипломної освіти
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
доктор медичних наук, професор**

Паснок А.В.