

Відгук

офіційного опонента д. мед. н., зав. відділу вікової фізіології та патології нервової системи ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМНУ» Бачинської Н.Ю. на дисертаційну роботу Тріщинської Марини Анатоліївни «Судинорохова функція ендотелію при початкових стадіях хронічних цереброваскулярних захворювань» на здобуття наукового ступеню доктора медичних наук за спеціальністю нервові хвороби.

Актуальність дисертації, її зв'язок з державними та галузевими програмами.

Цереброваскулярні захворювання залишаються однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем. Високий відсоток інвалідизації та смертності від інсульту, в тому числі в Україні, обумовлює актуальність вивчення різноманітних аспектів цієї патології. Не менш важливим для населення у зв'язку з поширеністю та недостатністю системи медичної допомоги являються хронічні судинні захворювання головного мозку, патогенетичною основою яких є наростаюче погіршення мозкового кровообігу.

Розвиток цереброваскулярних захворювань в значній мірі пов'язаний із судинними факторами ризику. За сучасними уявленнями, універсальним компонентом практично всіх серцево-судинних захворювань, включаючи артеріальну гіпертензію, атеросклероз, ішемічну хвороба серця, цереброваскулярну патологію, вважається дисфункція ендотелію. В зв'язку з цим дослідження функції ендотелію в якості раннього маркера судинного пошкодження є актуальною задачею.

Таким чином, актуальність даної роботи обумовлюється тим, що у хворих з початковими проявами хронічної ішемії мозку на фоні судинних факторів ризику проведено комплексне загально-клінічне, клініко-неврологічне, нейропсихологічне, нейровізуалізаційне, гемодинамічне, біохімічне обстеження з урахуванням розповсюдженості і характеру порушення функції ендотелію за даними потокозалежної вазодилатації та рівня біохімічних маркерів судинорохової функції ендотелію (ендотеліну-1 і нітриту), а також розроблено тактику діагностичних та лікувально-профілактичних підходів.

За мету роботи поставлено удосконалення діагностичних та лікувально-профілактичних підходів при початкових проявах хронічних цереброваскулярних захворювань на основі комплексної оцінки

особливостей їх патогенетичних механізмів розвитку – судинорухової функції ендотелію.

Для досягнення мети окреслені задачі, серед яких ключовими були: клініко-неврологічне та нейро-психологічне обстеження хворих з початковими проявами хронічної цереброваскулярної недостатності; дослідження розповсюдженості і характеру порушення функції ендотелію за даними потокозалежної вазодилатації та рівня біохімічних маркерів судинорухової функції ендотелію (ендотеліну-1 і нітриту) у пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку; оцінка стану судинорухової функції ендотелію за біохімічними маркерами (рівнем нітриту й ендотеліну-1) у пацієнтів із судинними факторами ризику залежно від наявності та характеру структурного ушкодження головного мозку; вивчення характеру змін цереброваскулярної реактивності в залежності від стану судинорухової функції ендотелію (відповідно до рівня ендотеліну-1 та нітриту); встановлення характеру взаємозв'язків між станом цереброваскулярної реактивності у відповідь на метаболічні та міогенні функціональні навантажувальні стимули та показниками потокозалежної вазодилатації у пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку; оцінка стану ендотеліальної функції у осіб із початковими проявами хронічної ішемії мозку в залежності від наявності, стадії та ступеня артеріальної гіпертензії; дослідження рівня аутоантитіл до антигенів ендотелію судин, тромбоцитів і міокарду у пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку; визначення впливу лікування L-аргініном на клініко-неврологічні характеристики та судинорухову функцію ендотелію у пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку.

Таким чином, актуальність обраного здобувачем напрямку наукових досліджень є беззаперечною, тема дисертаційної роботи є обґрунтованою та доцільною. Дисертацію виконано в межах наукових досліджень кафедри неврології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика в межах теми «Судинорухова функція ендотелію при початкових стадіях хронічних цереброваскулярних захворювань» (№ держреєстрації 0111U008888).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Усі наукові положення, висновки, практичні рекомендації, які наведені в дисертації Тріщинської Марини Анатоліївни «Судинорухова функція ендотелію при початкових стадіях хронічних цереброваскулярних

захворювань» є достатньо обґрунтованими, підтверджені отриманими результатами.

В дослідження було включено 306 пацієнтів з початковими проявами хронічної ішемії мозку та наявністю верифікованих судинних факторів ризику у віці від 30 до 65 років. Для відбору пацієнтів було проведено скринінгове обстеження 5049 осіб (протягом 2011-2014 рр.), що перебували на стаціонарному та амбулаторному лікуванні. 20 здорових осіб без судинних факторів ризику склали контрольну групу.

Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань застосовано, загально-клінічне, клініко-неврологічне обстеження хворих з оцінкою вегетативного статусу (опитувальник для виявлення ознак вегетативних змін у 2 частинах – шкали самооцінки (Вейна) та шкали для заповнення лікарем); нейропсихологічне тестування з оцінкою психоемоційного та когнітивного статусу (шкал: Монреальської оцінки когнітивного стану MoCa, оцінки астенії MFI-20, тривоги Спілбергера та депресії Бека); інструментальне (магнітно-резонансна томографія головного мозку, добовий моніторинг артеріального тиску, варіабельність серцевого ритму за даними холтерівського моніторингу ЕКГ, дуплексне сканування магістральних артерій голови та шиї, транскраніальна доплерографія з функціональними навантажувальними тестами для оцінки стану цереброваскулярної реактивності у каротидному і вертебробазиллярному басейнах, компресійний тест на реактивну гіперемію плечової артерії); лабораторні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, оцінка напівкількісним методом альбумінурії, коагулограма, ліпидограма, вміст глюкози крові натще та через 2 години після їжі, аналіз крові на вміст гормонів щитоподібної залози та тиреотропного гормону, біохімічне дослідження рівня нітриту (стабільного метаболіту NO), ендотеліну-1; імунологічне дослідження С-реактивного білку, рівня аутоантитіл до антигенів ендотелію судин, тромбоцитів і міокарду). Статистична обробка матеріалів проводилась за допомогою сучасних програмних пакетів. При розрахунках було використано параметричний та непараметричний підходи, кореляційний, регресійний аналіз, коефіцієнти Крамера, контингенції, відношення шансів. Використано методи аналітичного групування і графічні методи (гістограми, діаграми розсіювання, графіки поверхні).

Таким чином, автором були застосовані сучасні високоінформативні методи дослідження. Фактичний матеріал із результатами отриманих показників представлений у дисертаційній роботі у 109 таблицях та 17 рисунках, що дозволяє критично оцінити обґрунтованість і достовірність результатів.

Автором сформульовано 14 висновків, які є вірогідними, достатньо обґрунтованими, об'єктивно висвітлюють обсяг дослідження, відповідають поставленій меті та завданням дослідження, логічно впливають із фактичного матеріалу наукової роботи та мають теоретичне і практичне значення.

Дисертація викладена на 310 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріали та методи дослідження, 10 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, трьох додатків. Список літературних джерел включає 441 найменування, з яких 167 – кирилицею та 274 – латиницею.

Основні положення, висновки та рекомендації дисертаційної роботи є логічними і обґрунтованими, про що свідчать необхідна кількість обстежених хворих, доцільне використання сучасних і високоінформативних клініко-неврологічних, нейропсихологічних, нейровізуалізаційних, інструментальних та лабораторних методів дослідження, якісна статистична обробка отриманих даних та високий науково-методичний рівень проведеного дослідження. Все вище зазначене дозволяє вважати наукові положення даної дисертації достовірними та обґрунтованими.

Ступінь новизни наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Наукова новизна роботи полягає в тому, що вперше були визначені значення, характер і ступінь порушень судинорухової функції ендотелію при початкових проявах цереброваскулярної патології. На основі комплексних нейровізуалізаційних, гемодинамічних, біохімічних, імунологічних, клініко-неврологічних та нейропсихологічних досліджень поглиблені уявлення про особливості формування початкових проявів хронічної ішемії мозку в залежності від характеру і ступеня порушення судинорухової функції ендотелію та цереброваскулярної реактивності.

Встановлено характер і щільність взаємозв'язків між нейровізуалізаційними, клініко-неврологічними та нейропсихологічними показниками початкових проявів хронічної ішемії мозку й особливостями церебрального і системного кровообігу, судиноруховою функцією ендотелію та імунологічними показниками. характеристиками серцево-судинної системи.

Отримані нові дані щодо співставлення судинорухової функції ендотелію з цереброваскулярною реактивністю у відповідь на метаболічні та міогенні різноспрямовані функціональні навантажувальні стимули при

початкових проявах хронічної ішемії мозку. Показана першочерговість значення порушення судинорухової функції ендотелію, що щільно пов'язана з ауторегуляцією мозкового кровообігу, у виникненні та подальшому прогресуванні початкових проявів хронічної ішемії мозку у осіб із судинними факторами ризику, що ґрунтується на послідовності генералізації дизгемічних і структурних змін у головному мозку.

Поглиблено уявлення про системні та церебральні гемодинамічні механізми реалізації негативного впливу розповсюдженої і судинорухової ендотеліальної дисфункції на перебіг початкових проявів хронічної ішемії мозку в залежності від наявності структурного ураження головного мозку легкого ступеня.

Повнота викладення наукових положень дисертації в опублікованих працях.

Результати дисертаційної роботи доповідались на конференціях, з'їздах, симпозіумах, а саме – на 12 конференціях (в тому числі міжнародних). За темою дисертаційної роботи опубліковано 37 наукових робіт, серед яких 21 наукова стаття (9 написані одноосібно) у фахових виданнях, які рекомендовані ДАК України, у т. ч. 13 статей у наукометричних виданнях, 5 статей і тез доповідей на конференціях та симпозіумах, у тому числі і міжнародних.

Опубліковані роботи та автореферат дисертації повністю відображають одержані здобувачем результати та викладені в дисертації наукові положення.

Важливість результатів дослідження для науки і практики, шляхи їх використання.

На основі виявлених патогенетичних механізмів розвитку початкових проявів хронічної ішемії мозку удосконалено стратегію первинної профілактики та превентивної терапії. Вперше визначені ступінь та характер порушення судинорухової функції ендотелію, що обґрунтовує застосування ендотеліопротективної терапії та дозволяє прогнозувати ефективність профілактичних заходів при початкових проявах хронічної ішемії мозку.

Отримані в дисертаційній роботі дані щодо взаємозв'язку між показниками нейровізуалізаційного дослідження головного мозку та судиноруховою функцією ендотелію і цереброваскулярної реактивності дали можливість обґрунтувати використання біохімічних маркерів судинорухової функції ендотелію (рівня ET-1 і нітриту) та показників індексів реактивності у відповідь на різноспрямовані метаболічні та міогенні стимули у каротидному і вертебробазилярному басейнах в якості додаткових клініко-

діагностичних та прогностичних чинників судинного генезу структурного ушкодження головного мозку.

Оптимізовано клініко-діагностичні та лікувально-профілактичні заходи у осіб із судинними факторами ризику. Розроблений алгоритм обстеження, діагностики та планування превентивної терапії у осіб із судинними факторами ризику в залежності від стану системної та церебральної гемодинаміки та наявності розповсюдженої та судинорухової ендотеліальної дисфункції.

Удосконалено клініко-діагностичну та лікувально-профілактичну тактику при початкових проявах хронічної ішемії мозку з урахуванням можливості регресу ендотеліальної дисфункції з оцінкою клініко-неврологічного та гемодинамічного стану пацієнтів з судинними факторами ризику, базуючись на аналізі даних нейропсихологічного статусу, клініко-неврологічної картини, біохімічних, гемодинамічних, нейровізуалізаційних показників.

Доведена доцільність використання L-аргініну у пацієнтів із судинними факторами ризику з метою виокремлення осіб із потенційно зворотнім порушенням функції ендотелію. Доведена ефективність попередника оксиду азоту L-аргініну у лікуванні розповсюдженої та судинорухової ендотеліальної дисфункції.

Впровадження результатів дослідження.

Результати дослідження впроваджені в практику роботи неврологічного відділення міської клінічної лікарні № 8 та № 9 м. Києва, відділення судинної неврології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні та навчальний процес кафедри неврології №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика і кафедри неврології з курсом нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

Структура і зміст дисертації.

Дисертація викладена на 310 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріали та методи дослідження, 10 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, трьох додатків. Список літературних джерел включає 441 найменування, з яких 167

– кирилицею та 274 – латиницею. Фактичні результати роботи представлені у вигляді 109 таблиць та 17 рисунків.

Вступ чітко та повно доводить актуальність обраної теми. Здобувач змістовно показала велику актуальність даної проблеми, логічно обґрунтувала мету дослідження, яка сформульована чітко і відповідає обсягу проведених досліджень. Методично вірно означені об'єкт та предмет дослідження, правильно вибрані методики – відповідно до визначеної мети. У вступі також викладено наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, відомостей про апробацію та впровадження результатів дослідження. Особистий внесок здобувача визначений конкретно.

Основна частина дисертації розпочинається з огляду літератури за темою та обрання напрямів дослідження. **В огляді літератури** дисертант глибоко та всебічно дослідила основні етапи розвитку наукової думки з проблеми цереброваскулярної патології та ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку судинної патології головного мозку, проаналізувала останні роботи з предмету дослідження, співставила різні точки зору на певні наукові питання, узагальнила та висвітлила основні напрямки, які потребують подальшого вивчення.

Огляд літератури складається з 3-х підрозділів, в ньому представлені сучасні уявлення щодо проблеми хронічної ішемії мозку, її місця в структурі серцево-судинної захворюваності, ролі судинних факторів ризику (підрозділ 1.1), велика увага приділена анатомії та фізіології ендотеліоцитів (підрозділ 1.2), ендотеліальній дисфункції, як універсальному механізму реалізації дії судинних факторів ризику.

Автор наголошує, що патогенетичні механізми розвитку хронічної ішемії мозку на початкових стадіях, як і інших судинних захворювань, в більшому чи меншому ступені пов'язані з ендотеліальною функцією, як структурно-функціональним бар'єром, стан якого і визначає можливість розвитку судинної патології. Іншими словами, особливості і умови початку, розвитку порушення судинного гомеостазу може мати надзвичайне значення для розуміння патогенезу судинних захворювань на початкових стадіях розвитку. Тому, зважаючи на незначну кількість даних стосовно стану ендотеліальної функції у осіб з хронічною ішемією мозку, особливо на початкових етапах, та стану безпосередньо самого церебрального ендотелію (внаслідок неможливості прижиттєвого локального визначення ендотеліальної функції) вивчення ендотеліальної функції у розрізі структурного ураження головного мозку у осіб з початковими проявами хронічної ішемії мозку має безперечну актуальність.

Здобувач чітко резюмувала ті сторони проблеми, які залишилися невирішеними і визначила місце свого дослідження у їх розв'язанні. Огляд літератури написаний грамотно, добре сприймається, яскраво підкреслює ерудицію та широку обізнаність автора з теми дисертації. Здобувач опрацювала велику кількість іноземних та вітчизняних джерел, що дозволило провести глибокий аналіз стану обраної наукової проблеми в світі.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» наведена загальна характеристика обстежених пацієнтів (підрозділ 2.1) та методи дослідження (підрозділ 2.2).

В дослідження було включено 306 пацієнтів з початковими проявами хронічної ішемії мозку та наявністю верифікованих судинних факторів ризику у віці від 30 до 65 років. Для відбору пацієнтів було проведено скринінгове обстеження 5049 осіб (протягом 2011-2014 рр.), які перебували на лікуванні у неврологічному відділенні Київської міської клінічної лікарні № 9, у відділеннях реабілітації, терапії та гінекології Київського міського клінічного ендокринологічного центру, а також амбулаторні пацієнти поліклініки № 2 Дніпровського району м. Києва. 20 здорових осіб без судинних факторів ризику склали контрольну групу.

Критерії включення у дослідження були наступні: вік від 30 до 65 років, наявність верифікованих (АГ, дисліпідемія, гіподинамія, КІМ > 0,9 мм, ожиріння, цукровий діабет/порушення толерантності до глюкози, обтяжений анамнез гострих судинних подій у рідних першої лінії до 55 років для чоловіків та до 65 років для жінок), відсутність гострого інсульту мозку або інфаркту міокарду в анамнезі, відсутність змін вірогідно судинного енезу за даними не ризику ізації (МРТ) головного мозку або наявність криблор, поодиноких вогнищ ймовірно судинного походження (до 5 вогнищ) діаметром до 15 мм (лакуни), без ураження базальних гангліїв, допускалась наявність локального лейкоареозу навколо передніх рогів і тіл бокових шлуночків, легкого ступеня атрофії кори чи тканини головного мозку.

Всім пацієнтам проводили МРТ головного мозку («Symphony» 1,5 Tesla, Siemens, Німеччина). Зважаючи на різний ступінь структурного ураження головного мозку, пацієнти були розділені на дві групи: за відсутності змін на МРТ - 1 група (n=164) і при наявності структурного ураження головного мозку (дрібно-вогнищеве, дифузне ураження головного мозку, атрофія кори та речовини головного мозку – 2 група). Пацієнти, у яких були зміни судинного походження та явища зменшення маси головного мозку легкого ступеня були віднесені у групу 2 (n=50), а особи без ознак церебральної атрофії, але зі змінами на МРТ вірогідно судинного походження (поодинокі

вогнища, локальний лейкоарез), склали групу 2А (n=92).

В підрозділі 2.2 представлені методи дослідження пацієнтів. Робота базується на загально-клінічному, клініко-неврологічному, нейропсихологічному, клініко-інструментальному, клініко-лабораторному та імунобіохімічному обстеженні.

Підрозділ 2.2.1. Клінічні методи обстеження включає загально-клінічні методи, клініко-неврологічні та нейропсихологічні методи обстеження.

Підрозділ 2.2.2 присвячений інструментальним методам обстеження, які включають: магнітно-резонансно-томографічне дослідження головного мозку («Symphony» 1,5 Tesla, Siemens, Німеччина); добовий моніторинг артеріального тиску за допомогою приладу АВРМ-04 («Meditech Ltd.», Угорщина); холтерівське моніторування ЕКГ із визначенням показників варіабельності ритму серця проводили за допомогою трьохканального реєстратора «Кардіотехніка-4000» «ІНКАРТ» (Санкт-Петербург) з автоматичним аналізом; ультразвукову доплерографію магістральних судин голови в екстракраніальному відділі та транскраніальна доплерографію («Sonoline G-50», Siemens, Німеччина); оцінку цереброваскулярної реактивності; оцінку потокозалежної вазодилатації плечової артерії.

В підрозділі 2.2.3 клініко-лабораторні методи обстеження представлено: визначення рівня ендотеліну-1 у сироватці крові імуноферментним методом; визначення рівня нітриту у сироватці крові фотометричним методом; визначення С-реактивного протеїну в сироватці крові імуноферментним методом; визначення імунобіохімічних маркерів стану серцево-судинної системи у сироватці крові імуноферментним методом (з використанням діагностичних наборів «ЭЛИ-АНКОР-Тест», Росія).

Підрозділ 2.2.4 присвячений статистичній обробці результатів дослідження, яку проводили із застосуванням пакетів STATISTICA 10.0 і SPSS 20.0. При розрахунках було використано параметричний та непараметричний підходи, кореляційний, регресійний аналіз, коефіцієнти Крамера, контингенції, відношення шансів. Використано методи аналітичного групування і графічні методи (гістограми, діаграми розсіювання, графіки поверхні).

Завдяки використанню сучасних високоінформативних методів дослідження, обраних дисертантом, робота відрізняється сучасним і високим науковим рівнем. В цілому, матеріал цього розділу свідчить про зрілість здобувача як наукового дослідника.

Третій розділ присвячений клініко-неврологічній та нейропсихологічній характеристиці пацієнтів з початковими проявами

хронічної ішемії мозку.

Не менше 75% пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії головного мозку мали підвищену як реактивну, так і особистісну тривогу, об'єктивні ознаки вегетативної дисфункції, близько чверті хворих. Не менше 25% пацієнтів кожної з груп мали суб'єктивні ознаки депресивного настрою відповідно до оцінки за шкалою Бека та загальної астенії за шкалою MFI-20, причому без значущої різниці між групами.

Пацієнти всіх груп статистично значущо відрізнялися за бальною оцінкою по шкалі MoCA, а саме пацієнти без ознак церебральної атрофії мали бали в межах фізіологічної норми (>26 балів), на відміну від пацієнтів групи 2 Б, в яких бальна оцінка свідчила про наявність когнітивних розладів. При цьому ВР виникнення когнітивних розладів у осіб із церебральною атрофією легкого ступеня був вищий у 23 рази (ДІ=9,5–56,1).

Когнітивні порушення значущо асоціювалися з наявністю дрібних вогнищ у білій речовині головного мозку судинного генезу, при цьому ВР виникнення когнітивних розладів на фоні дрібновогнищового судинного ураження головного мозку був вищий у 3,1 рази (ДІ=2,5–4,0). Когнітивні порушення статистично значущо асоціювалися і з наявністю лейкоареозу, а ВР розвитку когнітивних порушень за наявності легкого лейкоареозу був вищий у 5,2 рази (ДІ = 3,3-8,4). Взагалі зміни на МРТ головного мозку, вірогідно судинного генезу, статистично високозначущо асоціювалися із наявністю когнітивних порушень за даними експрес оцінки за допомогою шкали MoCA, а ВР виникнення когнітивних порушень на фоні структурних змін у головному мозку, вірогідно судинного генезу був вищий у 3,3 рази (ДІ = 2,7–4,1).

Четвертий розділ присвячений аналізу розповсюдженості основних судинних факторів ризику серед осіб із початковими проявами хронічної ішемії мозку. Найбільш розповсюдженими судинними факторами ризику у виборці пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку були артеріальна гіпертензія (АГ), обтяжений анамнез серцево-судинних захворювань серед рідних першої лінії та надмірна вага тіла. Серед пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку без ознак церебральної атрофії (група 1 та 2А) статистично значущо було більше пацієнтів з АГ 1 ступеня, а серед пацієнтів групи 2Б — більше хворих з АГ 2 ступеня, що могло свідчити про значущість ступеня підвищення артеріального тиску для розвитку церебральної атрофії у пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку на фоні АГ. Частіше за інші вікові групи особи віком менше 45 років не мали судинних факторів ризику, тоді як хворі віком від 45 до 59 років частіше мали 2 або 3 судинних факторів ризику одночасно.

Наявність двох і більше судинних факторів ризику одночасно значно підвищувало ризик структурного ураження головного мозку. По мірі збільшення кількості судинних факторів ризику прослідковувалася схильність до зменшення потокозалежної вазодилатації плечової артерії та збільшувався ризик виникнення розповсюдженої ендотеліальної дисфункції. Рівень ендотеліну-1 статистично значущо прямо корелював з кількістю судинних факторів ризику, тоді як рівень нітриту мав зворотній помірний кореляційний зв'язок із кількістю судинних факторів ризику, іншими словами, по мірі збільшення кількості судинних факторів ризику спостерігалася схильність до виникнення судинорухової ендотеліальної дисфункції.

В п'ятому розділі представлені показники добового моніторингу артеріального тиску у осіб із початковими проявами хронічної ішемії мозку. При аналізі отриманих в ході добового моніторингу артеріального тиску у пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку найбільше уваги заслуговують взаємозв'язки із показниками навантаження артеріального тиску систолічного у пасивний період доби.

Рівень нітриту корелював із навантаженням АТ систолічного вдень, вночі та протягом доби, а щільність і напрямок зв'язку вказували на схильність до підвищення навантаження АТ систолічного на фоні зниження рівня нітриту. Досить велика щільність асоціативного зв'язку вказувала на клінічну значущість підвищення відносного ризику збільшення навантаження АТ систолічного вдень (у 2,5 рази (ДІ 1,5–2,3)) та вночі (у 2,2 рази (ДІ 1,4–3,4)) на фоні відхилення рівня нітриту за нормативні межі (по мірі розвитку судинорухової ендотеліальної дисфункції).

Шостий розділ – функціональний стан вегетативної нервової системи за даними холтерівського моніторингу ЕКГ при початкових проявах хронічної ішемії мозку. Відсутність зв'язку між показниками цереброваскулярної реактивності та варіабельності ритму серця, але наявність взаємозв'язків із маркерами судинорухової функції ендотелію (біохімічними показниками та параметрами потокозалежної вазодилатації) свідчили про те, що порушення балансу ланок вегетативної нервової системи супроводжує судинорухову ендотеліальну дисфункцію, і не обов'язково – порушення реактивності мозкових судин.

Сьомий розділ присвячений клінічній інтерпретації даних ультразвукового дослідження судин голови та шиї у пацієнтів з початковими проявами хронічної ішемії мозку має два підрозділи, в яких висвітлена оцінка даних ультразвукового дослідження судин голови та шиї у пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку (підрозділ 7.1) та оцінка стану

цереброваскулярної реактивності у пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку у відповідь на різноспрямовані метаболічні та міогенні функціональні навантажувальні стимули у каротидному і вертебробазиллярному басейнах (підрозділ 7.2).

Восьмий розділ – потокозалежна вазодилатація як маркер ендотеліальної функції у осіб із початковими проявами хронічної ішемії мозку. Реакція плечової артерії на ішемію, що виникає внаслідок компресії судини манжеткою, в нормі призводить до активації ендотеліальної NO-синтази (eNOS) і виділення окису азоту (NO). Після декомпресії плечової артерії спостерігається вазодилатація не менше ніж на 10 % від попереднього діаметру при фізіологічній функції ендотелію, іншими словами судинорухова функція збережена. Проведення різноспрямованих функціональних навантажувальних тестів метаболічного та міогенного характеру у каротидному басейні та ВББ дозволило виявити помірної щільності кореляційний зв'язок із показниками потокозалежна вазодилатація, що свідчило про тенденцію до зниження індексу реактивності у церебральних судинах у відповідь на метаболічні та міогенні стимули відповідно по мірі зменшення здатності до потокозалежної вазодилатації. Зі збільшенням рівня ендотеліну-1 ($r=-0,345$) та зниження рівня нітриту ($r=0,319$) спостерігалася тенденція до зниження потокозалежної вазодилатації. Відсоток потокозалежної вазодилатації у осіб із порушенням судинорухової функції ендотелію за біохімічними маркерами, при відхиленні рівня ендотеліну-1 або нітриту статистично значущо були нижчі, наближаючись до межі з ендотеліальною дисфункцією.

Дев'ятий розділ присвячений біохімічним маркерам судинорухової функції ендотелію при початкових проявах хронічної ішемії мозку. Щільність зв'язку між відхиленням рівня ендотеліну-1 та ступенем і стадією артеріальної гіпертензії мала середню силу, тоді як щільність зв'язку між порушенням рівня нітриту та ступенем і стадією артеріальною гіпертензією була відносно сильною. ВР виникнення гіпертрофії лівого шлуночку при наявності порушення судинорухової функції ендотелію за біохімічними маркерами був вищий у 1,3 рази (ДІ 1,2–1,5).

В десятому розділі представлені імунобіохімічні маркери стану (цілісності) серцево-судинної системи у пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку. Оцінка взаємозв'язків між показниками цереброваскулярної та аутоімунологічною реактивністю показала, що по мірі зниження рівня середнього індивідуального рівня імунореактивності спостерігалася схильність до зниження індекса реактивності у відповідь на різноспрямовані функціональні навантажувальні тести у

вертебробазиллярному басейні метаболічного характеру та у каротидному басейні міогенної природи. Була виявлена тенденція до активації апоптозу по мірі зниження цереброваскулярної реактивності у відповідь на функціональні навантажувальні тести метаболічної природи у каротидному і вертебробазиллярному басейнах різної спрямованості. По мірі зниження ІР у відповідь на метаболічні різноспрямовані функціональні навантажувальні тести у каротидному басейні спостерігалось порушення регуляції судинного тонуусу і ендотеліальної функції (через зниження рівня аутоантитіл до нітритоксидсинтази вірогідно внаслідок порушення структурної цілісності ферменту або його інактивації).

Відносний ризик порушення цереброваскулярної реактивності у відповідь на різноспрямовані функціональні навантажувальні тести метаболічної і міогенної природи у каротидному та вертебробазиллярному басейнах на фоні порушення середнього індивідуального рівня імунореактивності був вищий у 3,68 рази (ДІ 1,5-9,0). Порушення цереброваскулярної реактивності асоціювалося із порушенням рівня аутоантитіл до плазміногену/ангіостатину, що також свідчило про взаємозв'язок цереброваскулярної реактивності та ендотеліальної дисфункції. Встановлено, що по мірі зниження показників потокозалежної вазодилатації спостерігалася тенденція до зниження середнього індивідуального рівня імунореактивності, порушення структурної і функціональної цілісності ендотелію, функціональних порушень у діяльності серця. Аналіз даних аутоімунореактивності показав, що по мірі зниження рівня нітриту збільшувався ступінь ураження ендотеліальних клітин судин на фоні відсутності значущих зв'язків показників аутоімунореактивності із рівнем ендотеліну-1.

В **одинадцятому розділі** представлена оцінка взаємозв'язків між біохімічними маркерами судинорухової функції ендотелію та показниками потокозалежної вазодилатації у осіб із початковими проявами хронічної ішемії мозку. Було виявлено, що початкові прояви хронічної ішемії мозку розвивалися на фоні порушення взаємозв'язків між протилежно скерованими за дією чинниками, що вивільняються із ендотеліоцитів (нітрит, ендотелін-1). У пацієнтів із судинними факторами ризику без структурного ураження головного мозку спостерігалось підвищення рівня нітриту на фоні інтактності рівня ендотеліну-1 і тенденції до зниження потокозалежної вазодилатації без розвитку розповсюдженої ендотеліальної дисфункції. У осіб із судинними факторами ризику і структурним ушкодженням головного мозку, вірогідно судинного генезу, без ознак церебральної атрофії спостерігалось значуще зниження рівня нітриту, підвищення рівня

ендотеліну-1 на фоні межового порушення здатності до потокозалежної вазоделятації. У пацієнтів із церебральною атрофією легкого ступеня спостерігалися ознаки судинорухової ендотеліальної дисфункції за біохімічними показниками та даними компресійної проби (розповсюджена ендотеліальної дисфункції).

Було встановлено, що підвищення рівня ендотеліну-1 мало значення для ініціації артеріальної гіпертензії у осіб із початковими проявами ХІМ та відіграло значущу роль у субклінічному ураженні органів-мішеней на фоні артеріальної гіпертензії у порівнянні з особами без артеріальної гіпертензії із початковими проявами хронічної ішемії мозку та хворими з артеріальною гіпертензією без ураження органів-мішеней. Тоді як рівень нітриту значущо знижувався по мірі підвищення ступеня АТ, особливо у пацієнтів із субклінічним ураженням органів-мішеней на фоні артеріальної гіпертензії (II стадія) у порівнянні з особами без артеріальної гіпертензії та субклінічного ураження органів-мішеней на фоні артеріальної гіпертензії. Відсоток потокозалежної вазоделятації мав значення для ініціації артеріальної гіпертензії, незалежно від стадії та ступеня АГ. Автор вважає, що у випадку сумнівів щодо ініціації або призначення комбінованої антигіпертензивної терапії пацієнтам із підвищеним АТ показники судинорухової функції можуть надати необхідну інформацію щодо наявності ураження судинної системи при початкових проявах хронічної ішемії мозку.

Дванадцятий розділ присвячений вивченню впливу L-аргініну на судинорухову функцію у осіб із початковими проявами хронічної ішемії мозку.

Курс терапії L-аргініном у добовій дозі 4 г протягом 10 днів дозволив достовірно позитивно вплинути на суб'єктивний стан пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку (значущо зменшувалась частота скарг на головний біль, запаморочення, коливання АТ, порушення сну та концентрації уваги), судинорухову функцію ендотелію за даними компресійної проби та біохімічних показників — рівень нітриту статистично значущо підвищувався (з $1,75 \pm 0,96$ мкмоль/л до $3,17 \pm 0,35$ мкмоль/л), а рівень ендотеліну-1 знижувався (з $1,14 \pm 0,74$ нг/мл до $0,31 \pm 0,21$ нг/мл) і досягав нормативних показників ($0,25 \pm 0,14$ нг/мл). Крім того, застосування L-аргініну вмісного препарату Тівортіну протягом 10 днів у порівнянні з плацебо дало можливість виділити групу пацієнтів, у яких була встановлена вірогідність покращення та навіть відновлення порушеної судинорухової функції ендотелію, що вказувало на функціональний характер порушень і потенційну зворотність ендотеліну у окремих пацієнтів з початковими проявами хронічної ішемії мозку.

В заключенні дисертант аналізує та узагальнює отримані результати, підводить підсумок проведених досліджень і обґрунтовує висновки роботи. Автор розставляє логічні акценти на найбільш вагомих аспектах проблеми, що вивчались у роботі, наводить принципові фрагменти аналізу власних досліджень, звертає увагу на значення отриманих важливих наукових результатів.

Висновки у кількості 14 є обґрунтованими, випливають із змісту роботи, поставленої мети та завдань дослідження.

Здобувачем наведені **практичні рекомендації** щодо використання результатів дослідження в практичній діяльності.

Загальний висновок.

За своїм планом робота відповідає встановленим вимогам ДАК України до докторських дисертацій. Дослідження проведене на високому методичному рівні з використанням адекватних та сучасних діагностичних і статистичних методик, що відповідають меті роботи. На етапі планування роботи дисертант врахував основні правила біоетики, що підтверджено висновком комітету з біоетики.

Поставлені здобувачем мета і завдання дисертаційної роботи вирішені.

Принципових зауважень до змісту дисертаційної роботи немає.

Відмічаються окремі неточності, технічні помилки.

В порядку дискусії хочу запропонувати дисертанту наступні запитання.

- Чи може ендотеліальна дисфункція розглядатися як достовірний показник зниження церебрального резерву?
- Які, на Вашу думку, показники є найбільш інформативними щодо оцінки розповсюдженої ендотеліальної дисфункції?
- Які препарати доцільно застосовувати для лікування та профілактики ендотеліальної дисфункції в неврології ?

ВИСНОВОК.

Дисертаційна робота Тріщинської Марини Анатоліївни «Судинорухова функція ендотелію при початкових стадіях хронічних цереброваскулярних захворювань» є закінченим самостійним науковим дослідженням, що вирішує важливу науково-практичну проблему щодо визначення ролі судинорухової функції ендотелію у патогенезі хронічних цереброваскулярних захворювань, удосконалення діагностики з метою

оптимізації тактики первинної профілактики та терапії початкових проявів хронічної ішемії мозку.

Актуальність теми дисертації, наукова новизна, високий методичний рівень, обсяг проведених досліджень, достовірність отриманих результатів, обґрунтованість наукових положень, висновків, рекомендацій, їх теоретичне та практичне значення дозволяють стверджувати, що дисертаційна робота Тріщинської Марини Анатоліївни «Судинорохова функція ендотелію при початкових стадіях хронічних цереброваскулярних захворювань» повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а сам дисертант заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.15 – нервові хвороби.

Доктор медичних наук,
зав. відділу вікової фізіології та
патології нервової системи
ДУ «Інститут геронтології
імені Д.Ф. Чеботарьова НАМНУ»

Н.Ю.Бачинська

