

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора,
заведующего кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей,
главного научного сотрудника неврологического отделения
Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской
области «Московский областной научно-исследовательский клинический
институт им. М.Ф. Владимирского»
Котова Сергея Викторовича на диссертацию Сергеевой Светланы Павловны
«Закономерности изменения механизмов регуляции апоптоза нейронов в
остром периоде ишемического инсульта», представленную на соискание
ученой степени доктора медицинских наук по специальностям**

3.3.3. Патологическая физиология, 3.1.24. Неврология

Актуальность темы диссертации

Актуальность темы исследования определяется высокой распространенностью ишемического инсульта у населения во всем мире, долгосрочной инвалидизацией после его развития и высокой летальностью. Системный тромболизис и эндоваскулярная тромбоэкстракция – наиболее эффективные с позиции доказательной медицины способы лечения этого состояния – имеют значительные ограничения в применении.

В остром (первые три недели от начала манифестации инсульта) и последующих периодах клиническая тактика включает профилактику повторного инсульта и меры по уменьшению функционального неврологического дефекта. Ко второму относят нейропротекцию и стимулирование нейропластичности.

Апоптоз считается одним из основных механизмов гибели нейронов при инсульте. Поэтому одним из направлений нейропротекторной терапии до настоящего времени выделяют ограничение реализации программируемой гибели нейронов, или «блокирование» апоптоза. Автором диссертации сделан акцент на том, что с позиции фундаментальной медицины и биологии апоптоз является общебиологическим процессом, направленным так же и на поддержание

клеточного гомеостаза поврежденного органа, а также важным механизмом реализации нейропластичности. Указанное противоречие трактовки роли апоптоза в разных отраслях медицинской науки действительно является актуальной проблемой фундаментальной и клинической медицины, отсутствие решения которой тормозит научный прогресс и ограничивает практические лечебно-профилактические мероприятия. Так, до настоящего времени нет эффективных с позиций доказательной медицины лекарственных препаратов из группы нейропротекторов. Поэтому выявление роли реализации процесса апоптоза в нейронах головного мозга после его ишемического повреждения – своевременный актуальный вопрос для клинической и фундаментальной медицины. Выявление закономерностей механизмов регуляции апоптоза нейронов коры головного мозга в остром периоде ишемического инсульта и управление ими – это основа для повышения эффективности диагностики, лечения и профилактики этой формы патологии, что является решением крупной научной и практически значимой проблемы.

Новизна исследования и результатов диссертации

Исследование является новаторским, так как оно впервые у пациентов с инсультом в клинических условиях позволило доказать функциональную плеiotропность регулирующих апоптоз факторов. Также благодаря дизайну исследования, включающему гистологическое и иммуногистохимическое изучение образцов головного мозга умерших пациентов из основной группы исследования, автором было выявлено наличие корреляционных связей между концентрацией растворимых форм этих факторов в периферической крови и наличием их мембранных форм на нейронах коры головного мозга. Таким образом, впервые была охарактеризована и объяснена в соответствии с современными представлениями взаимосвязь, происходящих в нейронах коры головного мозга процессов с показателями периферической крови у пациентов с ИИ. Автор выявляла экспрессию в нейронах каспаз, белка p53, Fas, Notch1 и маркеров нейрональной активации FAIM2, c-fos, ERK $\frac{1}{2}$, MAP2. Доказана прогностическая

мощность показателя соотношения концентраций лигандов и рецепторов растворимых факторов системы Fas (sFas, sFasL, CD95 на CD3+ лимфоцитах) и TNF α (TNF α , sTNF-R1), что подтверждается наличием патента. Так, при соотношении концентраций sFasL/sFas меньшем или равном $2,41 \pm 0,26$ прогнозируют уменьшение неврологического дефекта до 5 баллов и ниже по шкале NIHSS в течение острого периода ИИ (благоприятный исход). При соотношении концентраций sFasL/sFas в крови большем $2,41 \pm 0,26$ прогнозируют развитие неблагоприятного исхода (неврологический дефект более 5 баллов по шкале NIHSS).

Новизна работы также заключается и в том, что автором была впервые выявлена ранее неизвестная взаимосвязь динамики концентрации гормонов стресс-реализующей системы (АКТГ, кортизола, адреналина, норадреналина) и вышеуказанных молекул гуморальной регуляции апоптоза а также их комплексное влияние на клиническое течение острого периода ишемического инсульта. Это открывает новые возможности управления внутриклеточными процессами путем модификации среды их микроокружения.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты настоящей работы имеют значимость для неврологии и для патологической физиологии.

Так, представление об апоптозе, как о механизме реализации нейропластичности, приводит к вопросу о переосмыслении стратегии нейропротекции и поиску новых путей направленного воздействия на этот процесс в остром периоде ишемического инсульта. Автором предложен и обоснован клинически реализуемый способ такого воздействия. Так, автор приходит к заключению, что основной принцип управления механизмами регуляции апоптоза нейронов в остром периоде ИИ заключается в последовательной модификации совокупности параметров микросреды их окружения посредством целенаправленного моделирования и последовательной модификации совокупности факторов реабилитационной макросреды окружения пациента. Реабилитационная стратегия в остром и

последующих периодах ИИ, по рекомендациям автора, должна заключаться в персонализированном целенаправленном моделировании и непрерывной последовательной модификации совокупности факторов реабилитационной макросреды окружения пациента исходя из условий его дальнейшего местонахождения и образа жизни.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Обоснованность положений, результатов и выводов диссертации обеспечена достоверностью отличий данных группы исследования от группы контроля, а также между выделенными в работе подгруппами по заявленным параметрам сравнения. Качественный обзор данных современной научной литературы по изучаемой проблеме обеспечил адекватную постановку цели исследования, формулирование задач и выбор адекватных клинических, лабораторных и инструментальных методов.

Достоверность результатов обеспечена достаточным объемом выборки данных пациентов после ИИ и группы сравнения, строгим соблюдением критериев включения, невключения и исключения пациентов из исследования, а также в группу контроля. Так, в ходе научной работы Сергеевой С.П. было обследовано 948 пациентов, поступивших по каналу скорой медицинской помощи в неврологический стационар и отделение реанимации ГKB № 6 и № 36 с предположительным диагнозом ишемического инсульта в артериях каротидного бассейна, при этом в исследование были включены 155 больных, которые полностью удовлетворяли всем критериям, в группу контроля отобраны 28 человек. Все пациенты получали идентичный объем медицинской помощи в соответствии со стандартом медицинской помощи больным с инсультом (при оказании специализированной помощи). При проведении патоморфологического исследования суммарно было обработано $n=567$ полей зрения для группы пациентов после ИИ и $n=63$ для контрольной группы. Результаты исследования были получены на сертифицированном оборудовании, с применением

качественных расходных материалов и четким соблюдением методик. Автор диссертационного исследования участвовал во всех этапах работы. Достоверность выполненных исследований подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем клинических, лабораторных, инструментальных, гистологических, морфометрических исследований, проведена адекватная статистическая обработка данных.

Выводы соответствуют поставленным задачам, исходят из полученных в ходе исследования фактических данных и являются следствием их анализа. Практические рекомендации подкреплены полученными результатами, а также данными современной научной литературы.

Вышеуказанное позволяет говорить о достоверности и обоснованности представленных в диссертации результатов, основных положений и выводов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности, замечания по оформлению

Диссертационная работа представлена в традиционной форме, написана в соответствии с ГОСТ 7.0.11–2011. Текст изложен на 422 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав с результатами собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 130 источников на русском и 529 — на английском языках. Работа содержит 2 клинических примера, иллюстрирована 95 рисунками и 35 таблицами.

В главе 1 представлен аналитический обзор отечественных и зарубежных исследований. Обсуждаются современные представления об апоптозе нейронов и нейрогуморальных механизмах регуляции при ишемическом инсульте. Отдельная часть обзора посвящена рассмотрению причин инициации, а также механизмов реализации апоптоза нейронов при ишемическом инсульте. Освещены вопросы закономерностей нейрогуморальной регуляции при ишемическом инсульте.

В этой главе автор рассмотрел также современные представления о влиянии нейрогуморальных механизмов регуляции на апоптоз нейронов.

Использованные в этой главе источники литературы и их анализ явились основанием для научного планирования диссертационного исследования и формулирования задач для решения проблемы выявления роли и закономерностей механизмов регуляции апоптоза нейронов коры головного мозга в остром периоде ишемического инсульта для расширения представлений о его этиологии и патогенезе, повышения эффективности диагностики, лечения и профилактики. Обзор литературы написан грамотным научным языком.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» включает описание дизайна, объектов, материала и объема исследования. Приведены критерии включения, невключения и исключения пациентов из исследования. Методы исследования, включая его патоморфологическую часть, описаны подробно. Для решения поставленных задач Сергеевой С.П. использовались клинический, лабораторно-инструментальные и статистический методы. Было проведено клиническое неврологическое обследование пациентов и определение их психоэмоционального статуса с использованием специальных валидных шкал для объективизации полученных данных и возможности статистической обработки; методы выявления и анализа содержания в периферической крови БАВ и клеточных элементов; методики предварительной обработки и изучения образцов ткани коры головного мозга. Также глава включает описание методов медицинской статистики, использованных при обработке полученных результатов.

В следующих главах приводится хорошо структурированное описание результатов исследования.

В главе 3 представлены закономерности динамики концентрации растворимых регулирующих апоптоз молекул систем Fas и TNF α и мембранных рецепторов Fas (CD95) на CD3-позитивных лимфоцитах периферической крови пациентов в остром периоде ишемического инсульта. На основании приведенных в этой главе результатов автором было принято решение о выделении в группе исследования двух подгрупп пациентов: подгруппы пациентов с благоприятным исходом ИИ

(NIHSS на 21 сутки ≤ 5) и подгруппы с неблагоприятным исходом ИИ (NIHSS на 21 сутки > 5). Выделение вышеуказанных подгрупп также было обосновано при сравнении р-уровней отличий между подгруппами с разным граничным уровнем неврологического дефекта. В последующих главах результаты работы представлены с учетом этих подгрупп.

В главе 4 отражено влияние регулирующих апоптоз лиганд-рецепторных соотношений систем Fas и TNF α на течение и исход острого периода ишемического инсульта.

В главе 5 и 6 раскрыты закономерности динамики содержания гормонов стресс-реализующей системы (АКТГ, кортизола, адреналина, норадреналина) и интерлейкина-6 в периферической крови, а также выраженности стресса, тревоги, депрессии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта, их взаимосвязь с клиническим течением ИИ, а также с состоянием регулирующих процессы апоптоза и воспаления систем Fas и TNF α .

В главе 7 приведено описание закономерностей морфологических изменений в коре головного мозга после ишемического инсульта, представлены результаты иммуногистохимического исследования коры головного мозга пациентов умерших после ИИ их отличия от контрольной группы, а также результаты статистического анализа наличия взаимосвязей между экспрессией регулирующих апоптоз молекул в коре головного мозга после смерти с их прижизненным содержанием в периферической крови при поступлении пациента с ИИ в стационар.

В 8 главе представлено обсуждение результатов исследования с учетом сведений, имеющихся в научной литературе: подробно проанализированы выявленные закономерности изменения механизмов регуляции апоптоза нейронов в остром периоде ишемического инсульта, раскрыто их значение в этиологии, патогенезе ИИ, а также возможности их использования для повышения эффективности его диагностики, лечения и профилактики.

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации аргументированы и вытекают из полученных результатов. Выводы соответствуют поставленным задачам.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научных публикациях

По материалам диссертации автором опубликовано 32 печатных работы, из них 18 научных работ в изданиях из актуального «Перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» и приравненных к ним изданиях. Автором получен патент на способ прогнозирования исхода острого периода ишемического инсульта. Статьи и патент соответствуют теме диссертационного исследования и в полной мере отражают его содержание.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат изложен с отражением актуальности темы, научной новизны, практической значимости, описания материалов и методов, основных результатов, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

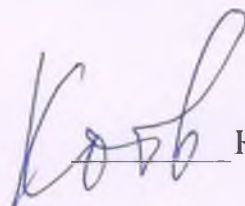
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Сергеевой Светланы Павловны на тему «Закономерности изменения механизмов регуляции апоптоза нейронов в остром периоде ишемического инсульта» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение - выявление роли и закономерностей механизмов регуляции апоптоза нейронов коры головного мозга в остром периоде ишемического инсульта, расширение представлений об этиологии и патогенезе ишемического инсульта, что имеет большое научно-практическое значение для патологической физиологии и неврологии.

По актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Сергеевой Светланы Павловны на тему «Закономерности изменения механизмов

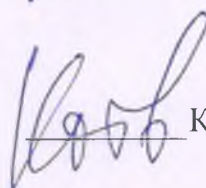
регуляции апоптоза нейронов в остром периоде ишемического инсульта» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно пп. 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 01.10.2018 № 1168), а её автор Сергеева Светлана Павловна достойна присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология, 3.1.24. Неврология.

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой неврологии факультета
усовершенствования врачей, главный научный
сотрудник неврологического отделения
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского



Котов С.В.

Даю согласие на сбор, обработку и хранение
персональных данных

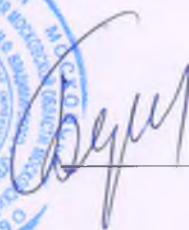


Котов С.В.

23.09.2022г.

Подпись С.В. Котова ЗАВЕРЯЮ

Учёный секретарь ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского, д.м.н., профессор



Берестень Н.Ф.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

129110, г.Москва, ул.Щепкина, 61/2.

Тел.: 8-495-631-73-40, e-mail: moniki@monikiweb.ru

www.monikiweb.ru