

ВІДГУК
офіційного опонента, на дисертаційну роботу
Мамедалісвої Севиндж Алі Кизи
«Патогенетичні механізми функціональних порушень тромбоцитів за умов прогресування хронічної ішемії головного мозку», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України

Актуальність роботи. Поширеність хронічної судинної патології головного мозку, прогресивність течії, високий ступінь інвалідизації і смертності пацієнтів визначає соціальну та медичну значимість проблеми. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, кількість цереброваскулярних захворювань у майбутньому зростатиме, що пов'язано, з постарінням населення та збільшенням поширеності серед населення багатьох країн світу таких чинників ризику розвитку цереброваскулярних захворювань, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіперхолестеринемія, дисліпідемія, ожиріння, гіподинамія.

Згідно з сучасними уявленнями хронічну ішемію мозку розглядають як синдром прогресуючого багатогогнищового або диффузного ураження головного мозку різної етіології, який проявляється різноманітними неврологічними, нейропсихологічними порушеннями, що розвиваються внаслідок повторних гострих порушень мозкового кровообігу та/або хронічної недостатності кровопостачання головного мозку. Патогенез прогресування хронічної ішемії головного мозку і інсультів є одним з провідних напрямків сучасної медицини, саме тому перед патофізіологами ставляться задачі визначення патогенетичних механізмів виникнення, перебігу і прогресування пошкоджень мозку за умов хронічного порушення мозкового кровообігу. Результати численних досліджень, свідчать, що ураження мозку є результатом не тільки ішемічних подій, а багато в чому залежить від функціонального стану тромбоцитів.

Тривалий час залишалося не з'ясованим питання стосовно реактивності тромбоцитів, що і обумовило наступні напрямки дослідження: механізми їх активації і впливу на нейрони і глію при прогресуванні хронічної ішемії мозку; наявності кластерів функціонально активних рецепторів тромбоцитів та можливості взаємодії сигналів, активуючих їх функцію після лікування. У цьому контексті результати наведені в роботі повною мірою відповідають на ці запитання. Таким чином, необхідність вивчення механізмів дисфункції тромбоцитів за умов прогресування хронічної ішемії мозку визначає актуальність, теоретичне і практичне значення наукового завдання.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових досліджень ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України» (ДП «УкрНДІ МТ») (м. Одеса). Вона є складовою частиною науково-дослідної роботи «Розробити систему медико-психологічної експертизи та медико-психологічної реабілітації при надзвичайних ситуаціях та аваріях на транспорті» (№0115U001319, термін виконання 2015–2017 рр). Розділ «Визначити фактори ризику та провідні патогенетичні чинники, що детермінують прогноз порушення мозкового кровообігу, на основі клініко-інструментального обстеження та лабораторних даних» виконаний здобувачем особисто.

Наукова новизна основних наукових положень

Доведено, що стандартна медикаментозна терапія у пацієнтів з порушенням мозкового кровообігу неоднозначно змінює відповідь Тц на агоністи АДФ, адреналін і ФАТ. Даний феномен пов'язаний із реактивністю організму та різним впливом використаних лікарських засобів на внутрішньоклітинні сигнальні системи Тц, які асоційовані з пуриновими (P2Y₁₂- і P2Y₁-рецепторами), α₂-адренорецепторами і ФАТ-рецепторами.

Вперше встановлено, що гіпореактивність Тц не виключає можливості відновлення їх проагрегантної активності внаслідок взаємодії декількох функціонально активних рецепторів. При збереженні гіпер- і

нормореактивності Тц у відношенні одного або декількох агоністів, на момент завершення стаціонарного лікування у пацієнтів зберігається ризик тромбогенеза і порушень мікроциркуляції мозку.

Вперше з'ясовано, що індивідуальна реактивність Тц при прогресуванні ХІМ обумовлена наявністю різних фенотипів Тц, які відрізняються функціональним станом рецепторів. У пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією і ішемічним інсультом вперше виявлено три загальних фенотипи Тц: [АДФ (↓) Адреналін (↓) ФАТ (↓)], [АДФ (=) Адреналін (=) ФАТ (=)] і [АДФ (↑) Адреналін (↑) ФАТ(↑)], в яких рецептори здатні взаємодіяти, що може створювати умови для активації функціональної активності Тц і прогресування порушень мозкового кровообігу.

Теоретичне і практичне значення отриманих результатів.

Результати дисертаційної роботи розширюють уявлення про патогенетичні механізми дисфункції Тц при прогресуванні хронічної ішемії головного мозку. Результати роботи додають основу для розробки нових підходів до прогнозування клінічного перебігу, а також застосування патогенетично обґрунтованої терапії і своєчасної профілактики виникнення рецидивів хронічної ішемії головного мозку, а саме: аналіз індивідуальної реакції організму в тесті *in vitro* на Тц може бути використаний для прогнозування ефективності антиагрегантної терапії та можливості відновлення функціонального стану Тц після завершення медикаментозного лікування у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією та ішемічним інсультом; з'ясування фенотипів Тц та можливості взаємодії рецепторів при дії різних агоністів дозволяє вдосконалити тактику фармакологічної корекції спрямованої на профілактику тромбогенеза.

Результати дисертаційної роботи, що відображають механізми порушення тромбоцитарної ланки гемостазу за умов обмеження мозкового кровообігу, впроваджені в навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Харківського національного медичного університету, Івано-Франківського національного медичного університету, Буковинського

державного медичного університету, Тернопільського державного медичного університету, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава) і сприятимуть розширенню уявлень щодо ролі Тц у патогенезі порушення мозкового кровообігу та детермінації його результату.

Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, висновків, сформульованих у дисертації

Дослідження виконане на високому методичному рівні з використанням комплексу клініко-лабораторних, біохімічних методів дослідження. Застосовані автором методи є адекватними, сучасними, високочутливими, інформативними і загальноприйнятими. Вірогідність та відтворюваність отриманих результатів підтверджується використаними методами варіаційної статистики із застосуванням програм MedStat. Достатній клінічний матеріал (досліджено 115 хворих) та методологічно вірний підхід до аналізу можливих чинників патогенезу та прогресування хронічної ішемії мозку дозволили автору порівнювати результати досліджень *in vivo* та *in vitro* в кожній з груп, отримати достовірні дані і зробити аргументовані висновки. Висновки зроблені в роботі, конкретні, обґрунтовані, логічно впливають з результатів дослідження і відповідають поставленим задачам.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті За результатами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових робіт, серед яких 10 статей, з них 6 статей у наукових фахових виданнях України (2 – моноавторські), 4 – у закордонних наукових періодичних виданнях медичного напрямку, 4 публікацій у матеріалах наукових конференцій; отримано 1 патент України на корисну модель.

В опублікованих працях наведено найважливіші результати досліджень, а також положення і висновки, які відображають зміст дисертації

Оцінка структури, об'єму та змісту роботи.

Дисертаційна робота Мамедалієвої Севиндж Алі-Кизи побудована за стандартним зразком і повністю за обсягом і змістом відповідає вимогам, що

висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук.

Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень, 3-х розділів, у яких викладено результати власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку використаної літератури (обсягом 20 сторінок), який містить 160 назв: 56 робіт кирилицею та 104 – латиницею. Дисертаційна робота викладена на 175 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 13 рисунками, 43 таблицями.

Текст дисертації, як за змістом, так і редакційно викладено і оформлено здобувачем якісно; назва роботи повністю відповідає меті та основному змісту дисертаційного дослідження; викладення основних положень за стилем та термінологією заслуговує на позитивну оцінку.

Фактичний матеріал таблиць вміщує достатню кількість інформації для обґрунтування основних положень дисертації.

Вступ написаний відповідно до сучасних вимог ДАК України. У ньому висвітлюється сучасний стан проблеми, мотивується актуальність теми, віддзеркалюється зв'язок дисертаційної роботи з науковою програмою Українського науково-дослідного інституту медицини транспорту МОЗ України (м. Одеса), формулюються мета і задачі дослідження, конкретизуються об'єкт, предмет і методи дослідження, обґрунтовується наукова новизна і практичне значення отриманих результатів, визначається особистий внесок здобувача, приводяться відомості про апробацію результатів і кількісні дані про обсяг і структуру публікацій за темою дисертації.

У **1-му розділі** (огляді літератури) який викладено на 20 сторінках, проведено аналіз сучасного стану досліджень з вибраної теми. Розділ складається з чотирьох підрозділів, в яких автор докладно проаналізувала достатню кількість джерел літератури (160), присвячених обраній науковій задачі. Приводяться дані стосовно епідеміології порушення церебрального кровообігу і нозології хронічної ішемії головного мозку. Обговорені фактори

ризик порушення мозкового кровообігу та предиктори прогресування хронічної ішемії головного мозку. Автором показано вміння систематизувати джерела, критично їх розглядати, виділяти суттєве, оцінювати зроблене раніше іншими дослідниками, виділяти головне в сучасному стані вирішення проблеми. Аналіз накопичених даних дозволив автору окреслити коло питань для подальшого дослідження, а саме визначити роль провідних патогенетичних чинників, що детермінують прогноз хронічного та гострого порушення мозкового кровообігу. На основі критичного аналізу джерел літератури стосовно ролі тромбоцитів у патогенезі ускладнень інсульту автор визначив конкретну мету даного дослідження, а саме – визначити механізми дисфункції тромбоцитів у розвитку та ускладненні хронічного порушення мозкового кровообігу. Наукові задачі дослідження конкретизують дії для досягнення мети дисертаційної роботи.

У 2-му розділі – «Матеріали та методи дослідження» Розділ міститься на 13 сторінках тексту. Автором детально наведені використані клініко – лабораторні, інструментальні, патофізіологічні, біохімічні, статистичні методи, що дозволяє оцінити обґрунтованість їх застосування в роботі та самостійність виконання. Слід зазначити, що використання дисертантом методу і аналізу *in vitro* дозволило реалізувати об'єктивну оцінку функціонального стану тромбоцитів. Використані відображають сучасний методичний рівень наукових досліджень в патофізіології. Наведені дані щодо використаних методів статистичного аналізу свідчать про вірогідність і відтворюваність результатів і можливість порівняння отриманих результатів з літературними даними.

У 3-му розділі (31 сторінка) «Фактори прогресування і функціональний стан тромбоцитів у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією I-II стадії», який складається з чотирьох підрозділів дисертант наводить детальну характеристику хворих на початкових етапах виникнення хронічної ішемії мозку. Зокрема, порівнюється частота скарг, загально мозкових та осередкових симптомів у пацієнтів з

дисциркуляторною енцефалопатією, та визначається різниця ураження мозку за результатами нейровізуалізаційного обстеження. Наводиться спектр нейропротекторів та лікарських засобів для лікування серцево-судинних захворювань, що потенційно може впливати на функціональний стан тромбоцитів. У цьому контексті цікавими виявляються результати оцінки реактивності тромбоцитів на фоні стандартної медикаментозної терапії, оскільки виявлені індивідуальні особливості агрегації тромбоцитів, що можуть впливати на мікроциркуляцію мозку. Виявлено 13 фенотипів кластерів Тц, що враховують функціональний стан трьох основних рецепторів (пуринових - P2Y₁ і P2Y₁₂, α2-адренорецепторів та ФАТ-рецепторів) на ранніх етапах розвитку хронічної ішемії мозку і обумовлюють відновлення функціональної активності гіпореактивних тромбоцитів.

4-ий розділ (28 сторінок) - «Фактори прогресування і функціональний стан тромбоцитів у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією III-ї стадії» який складається з чотирьох підрозділів присвячений всебічному аналізу стану пацієнтів з більш важкою стадією захворювання. Дисертантом показано, що прогресування хронічної ішемії мозку супроводжується збільшенням частоти порушень свідомості, орієнтації, мови; ураженням черепно-мозкових нервів; асиметрією рефлексів (з рук, колінних, ахіллових), збільшенням чисельності осередків ураження головного мозку (комп'ютерна томографія), потовщенням комплексу інтима-медіа екстракраніальних відділів сонної артерії та судин хребта (ультразвукове дуплексне сканування). Встановлено, що статистично значимої відмінності частоти призначення нейропротекторів у пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією III-ї і II-ї стадії не виявлено, однак суттєво збільшувалася кількість препаратів для лікування серцево-судинних захворювань. За умов призначення стандартної терапії у пацієнтів можна очікувати модулюючий антиагрегантний ефект внаслідок призначення антиоксидантів, блокаторів зворотного захоплення серотоніну, та ангіпротекторів, інгібіторів ренін-ангіотензинової системи і статинів. У цьому зв'язку важливими є результати

аналізу функціонального стану тромбоцитів. Так, виявлено що після лікування мала місце нормореактивність тромбоцитів по відношенню до АДФ і адреналіну і тільки щодо ФАТ реєструвалася гіпореактивність. Дуже важливим є співвідношення вихідної реактивності тромбоцитів відносно такої через 24 год після початку лікування. Методичний підхід дозволив класифікувати основні фенотипи тромбоцитів і наблизитися до розуміння індивідуальної реактивності організму пацієнтів при прогресуванні хронічної ішемії головного мозку.

У 5-му розділі (29 сторінок) «Фактори прогресування і функціональний стан тромбоцитів у хворих з ішемічним інсультом» який також складається з чотирьох підрозділів доведено, що через після лікування реєструвалася виражена гіпореактивність тромбоцитів стосовно АДФ, адреналіну і ФАТ, причому антиагрегантний ефект відтворювався вже через 24 год після призначення ацетилсаліцилової кислоти в дозі 150 мг/добу. Тим не менш, наприкінці лікування норма-і гіперреактивність тромбоцитів стосовно агоністів зберігалася у 14,3% – 37,1% досліджених пацієнтів. Отже, незважаючи на проведене лікування у частини пацієнтів з інсультом зберігається ризик підвищення функції тромбоцитів. Виявлено чотири фенотипи тромбоцитів, в яких рецептори здатні взаємодіяти, що може створювати умови для активації функції тромбоцитів і прогресування порушень мозкового кровообігу. Також доведено, що існує критичний рівень активності пуринових рецепторів при досягненні якого відтворюється сумація ефекту адреналіну і ФАТ у гіпореактивних тромбоцитів. Доведена можливість аналізу індивідуальної реакції організму *in vitro* на тромбоцитах для прогнозування ефективності антиагрегантної терапії після завершення лікування у хворих з порушенням мозкового кровообігу.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» проведене зіставлення і ґрунтовний аналіз власного фактичного матеріалу з даними літератури, що дозволило дисертантові з концептуальних позицій сучасної патофізіології, інтерпретувати механізми дисфункції тромбоцитів за

умов прогресування хронічної ішемії головного мозку і виникнення гострого порушення мозкового кровообігу та проаналізувати можливості відновлення активності тромбоцитів на фоні фармакологічної корекції.

Обговорення результатів власних досліджень проведено вдало та досить повно з кожної з основних задач дисертаційної роботи, що дозволяє сформулювати обґрунтовані висновки.

Висновки дисертації – стислі, конкретні, обґрунтовані, відповідають поставленій меті й завданням дисертації та повністю відображають використаний комплекс дослідження й достовірні, оскільки базуються на великому фактичному матеріалі обробленому за допомогою адекватних статистичних методів, та є новими.

Список використаних джерел повною мірою відображає інформацію з обраного для дисертаційних досліджень наукового напрямку і свідчить про високу професійну ерудицію дисертанта

Значимість результатів роботи для науки і практики

Встановлені в роботі механізми дисфункції тромбоцитів та взаємодії їх рецепторів у розвитку хронічного і гострого порушення мозкового кровообігу є теоретичною основою для удосконалення терапії і профілактики прогресування когнітивних порушень і розвитку інсультів. Матеріали роботи, що відображають порушення тромбоцитарної ланки гемостазу за умов обмеження мозкового кровообігу, впроваджені в навчальний процес, впроваджені у навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології медичних університетів України й сприятимуть розширенню уявлень студентів стосовно патогенезу цереброваскулярної патології.

Подальша апробація результатів роботи в клінічних умовах дозволить окреслити коло показників для оцінки ефективності проведеної патогенетичної корекції хронічного та гострого порушення мозкового кровообігу і на їхній основі –в подальшому розробити алгоритм лікувально-діагностичного обстеження хворих з дисциркуляторною енцефалопатією і ішемічним інсультом.

Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації.
Дисертація і автореферат оформлені відповідно до основних вимог ДАК України щодо змісту й оформлення дисертацій і авторефератів дисертацій, які подаються на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Структура автореферату цілком відображає структуру дисертації, а його зміст з достатньою повнотою відповідає змісту дисертаційної роботи.

Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення:

1. У переліку умовних скорочень відсутні деякі скорочення які є в тексті дисертації.
2. В огляді літератури зустрічаються некоректні висловлювання.
3. Наявні деякі орфографічні та стилістичні помилки.
4. У розділі матеріали і методи, з моєї точки зору, було б доцільно вказати не тільки фармакологічні групи нейропротекторів та їх кількість при лікуванні хворих з дисциркуляторною енцефалопатією різних ступенів, але також лікарські форми і шляхи їх введення (в/в, в/м, per os).

Але зазначені недоліки не мають принципового значення і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації

При рецензуванні дисертації виникли такі запитання дискусійного характеру:

1. Як ви можете пояснити, що після лікування хворих з дисциркуляторною енцефалопатією I-ї стадії приблизно однакова кількість обстежених пацієнтів демонструвала протилежні ефекти (підвищення і зниження) агрегації тромбоцитів.
2. З чим може бути пов'язаний ефект потенціювання ФАТ в присутності адреналіну *in vitro* у пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією I–II стадії.
3. Чим обумовлена резистентність тромбоцитів до стандартної терапії, що включала непрямі антикоагулянти у пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією III ст

Висновок.

Дисертація Мамедалієвої Свевиндж Алі Кизи «Патогенетичні механізми функціональних порушень тромбоцитів за умов прогресування хронічної ішемії головного мозку», є самостійною, завершеною науковою працею, у якій отримані нові науково обґрунтовані результати у медичній галузі наук, що розв'язують важливу наукову проблему, а саме механізми дисфункції тромбоцитів за умов прогресування хронічної ішемії головного мозку. Таким чином, за актуальністю, обсягом вивченого матеріалу, науковою новизною, практичною цінністю дисертаційна робота відповідає, вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженому Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р., і автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент:

професор кафедри патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету МОЗ України, д.мед.н., професор



Павлова О.О.