

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Власова Тимура Дмитриевича на диссертационную работу Ма-Ван-дэ Алексея Юрьевича «Некоторые патогенетические аспекты нейровоспаления при гипертонической болезни и ишемическом инсульте», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Заболевания сердечно-сосудистой системы на сегодняшний день продолжают занимать лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности взрослого населения во всём мире. Среди группы заболеваний сердечно-сосудистой системы наиболее распространённым остаётся артериальная гипертензия (АГ), которая является одним из ведущих факторов риска смерти и инвалидизации пациентов. АГ – мультифакториальное заболевание, в основе которого лежит дисфункция прессорных и депрессорных механизмов регуляции артериального давления (АД). Наиболее опасными осложнениями артериальной гипертензии является воздействие на органы – мишени повышенного АД, что может привести к структурным и функциональным нарушениям.

Головной мозг также относится к органам, страдающим при повышенном артериальном давлении. И несмотря на мощные механизмы ауторегуляции мозгового кровообращения, при значительных колебаниях артериального давления они не справляются, что приводит к повреждению, головного мозга как органа – мишени. Острое или хроническое повреждение вещества головного мозга сосудистого генеза сопровождается развитием неврологического дефицита в виде когнитивных, двигательных, чувствительных нарушений, что приводит к трудовой, бытовой и социальной дезадаптации больных.

При любом повреждении происходит запуск комплекса разнонаправленных реакций, включающих процессы нейродеструкции и нейрогенеза, объединённых термином «нейровоспаление». Основным

регулятором данного процесса выступает микроглия, активность которой сопровождается выбросом различных регулирующих молекул с разнообразными свойствами. Роль некоторых биомолекул и их вклад в патогенез нейровоспалительной реакции, возникающей в ответ на повреждение, на сегодняшний день изучены не в полном объёме.

Высокая частота артериальной гипертензии как одного из самых распространённых факторов сердечно-сосудистого риска и негативное влияние на органы – мишени, включая головной мозг, обуславливают актуальность темы диссертационного исследования, посвященного поиску отдельных механизмов повреждения головного при гипертензии, а также при ОНМК на фоне гипертензии.

Научная новизна диссертационного исследования

Достоинством представленной работы является то, что автором проведена оценка и анализ изменений показателей, связанных с нейровоспалением и белков семейства фактора некроза опухолей у пациентов с гипертонической болезнью с учётом эффективности антигипертензивной терапии, а у пациентов с ишемическим инсультом дополнительно проводилась оценка показателей в динамике на 1, 3-5 и 9-10 день от начала заболевания.

Научная новизна исследования заключается в том, что соискателем впервые при помощи нейросетевого анализа были определены биомаркеры нейровоспаления и другие показатели, которые вносят наиболее весомый вклад в патогенез нейровоспаления при гипертонической болезни. Было продемонстрировано, что при недостигнутом целевом уровне АД концентрация VILIP-1, BDNF, β -NGF, CX3CL1, April, LIGHT, TNF- β в сыворотке крови сопоставима с показателями пациентов в 1-е сутки возникновения ишемического инсульта, что фактически свидетельствует о выраженности нейровоспаления при артериальной гипертензии, сопоставимым с воспалением при ишемическом инсульте. Показано снижение активности нейровоспалительного процесса у лиц, контролирующих уровень артериального давления. Впервые установлено, что у

пациентов с развившимся ишемическим инсультом изменение показателей нейроиммунного статуса не связано с коррекцией уровня артериального давления.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Представлены новые данные о механизмах развития хронического нейровоспаления у пациентов с гипертонической болезнью. Доказано, что коррекция уровня артериального давления достоверно снижает активность нейровоспаления, но не купирует его полностью. Диссертант предполагает, что описанный процесс вероятно связан с дисфункцией нейроваскулярной единицы, которая прогрессирует, несмотря на стабилизацию АД. Практическая ценность работы определяется возможностью в перспективе использовать полученные результаты в разработке тест-систем и лабораторных диагностических критериев, способных определять не только наличие нейровоспаления у лиц из группы риска, но и степень его активности. Также заслуживает внимания перспективность исследования в разработке персонифицированных методик ведения больных с острой и хронической ангиоцеребральной патологией.

Полученные Ма-Ван-дэ А.Ю. результаты внедрены в учебный процесс на кафедре патологической физиологии, кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, сформулированных в диссертации

Достоверность и обоснованность научных положений и выводов, сформулированных автором в диссертации, не вызывает сомнений, подтверждается чётко разработанным дизайном исследования, современными методами лабораторной и инструментальной диагностики, адекватными методами статистической обработки данных.

Выносимые на защиту основные положения диссертационной работы подтверждаются результатами исследования. Полученные выводы соответствуют поставленным задачам и вытекают из результатов исследования.

Таким образом, достаточный объем исследований, использование современных и адекватных поставленным задачам методов исследования, применение современных методов статистической обработки позволяют считать результаты диссертационной работы Ма-Ван-дэ Алексея Юрьевича достоверными, а выводы и практические рекомендации обоснованными.

Общая характеристика работы.

Диссертация выполнена в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, изложенного в 6 подглавах, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и перспектив дальнейшего исследования, списка условных сокращений, списка литературы, который содержит 191 источник (33 отечественных и 158 зарубежных).

Работа в объеме 128 страниц машинописного текста оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ, иллюстрирована 11 рисунками и 25 таблицами.

Во введении представлено современное состояние проблемы, четко сформулированы цели и задачи исследования, обоснованы теоретическая и практическая значимость результатов.

При составлении обзора литературы по исследуемой проблеме, проанализирован 191 литературный источник, в которых отражены современные воззрения отечественных и зарубежных учёных о патогенетических аспектах гипертонической болезни и атеросклероза в контексте ведущих факторов развития атеротромботического ишемического инсульта.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования, где автор подробно презентует группы исследуемых с учётом их соматического фона и принимаемой лекарственной терапии, обосновывает целесообразность

используемых методик для решения поставленных задач исследования. Материал достаточно репрезентативен.

Третья глава содержит описание полученных результатов, материал представлен в виде таблиц, в конце которых автор приводит аналитическое резюме. В главе проводится количественная оценка молекул нейровоспаления и некоторых белков семейства ФНО у пациентов с ишемическим инсультом и гипертонической болезнью в сравнительном аспекте, в том числе в динамике. Был проведён корреляционный анализ, результаты которого легли в основу создания математической модели. При помощи математической модели были определены наиболее значимые биомаркеры нейровоспаления у пациентов с гипертонической болезнью в сыворотке крови: BDNF, IL-18, sTREM-2, CX3CL1, TGF- β_1 , LIGHT, β -NGF.

Глава «Обсуждение полученных результатов» является комплексным анализом полученных автором данных и их сопоставления с ранее опубликованными научными трудами. Выводы логичные и аргументированные, полностью соответствуют поставленным задачам исследования. На основании полученных данных создана схема патогенеза нейровоспаления при артериальной гипертензии.

Таким образом, работа Ма-Ван-дэ А.Ю. характеризуется системностью научного подхода, что сказывается при определении цели и задач исследования, положениях, выносимых на защиту и выводах.

Цель и задачи сформулированы четко и соответствуют уровню кандидатской диссертации. Выводы соответствуют поставленным задачам. Исследование полностью соответствует современным стандартам биомедицинской науки. Таким образом, поставленные задачи автор решил, цель достигнута, что позволяет сделать вывод о завершенности работы.

Исследование, бесспорно, имеет большую научную и практическую значимость, решает важную и актуальную научную задачу по расширению представлений об активности нейровоспалительной реакции у пациентов с различным клиническим профилем гипертонической болезни (контролируемой,

неконтролируемой), а также при ишемическом инсульте, который развился на фоне неконтролируемой артериальной гипертензии.

Содержание автореферата полностью отражает суть диссертационного исследования и соответствует положениям, выносимым на защиту.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати.

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 3 статьи в ведущих научных рецензируемых журналах, входящих в список, определённый Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов работ на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, в том числе 2 статьи в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования SCOPUS; получено 2 свидетельства о государственной регистрации баз данных для ЭВМ.

Замечания по работе:

Принципиальных замечаний по работе нет, тем не менее, в процессе прочтения диссертации возникло несколько вопросов:

1. Почему фракталкин имеет максимальные значения при артериальной гипертензии с достигнутым уровнем артериального давления?
2. В диссертации написано предположение о том, что некоторые показатели: BAFF и TNF- β , April снижаются как результат усиленного потребления. Для любой системы регуляции это не совсем традиционный путь, тем более для мембранных белков BAFF и April. Есть ли в литературе такие данные и можно ли предположить другой механизм?
3. Автором убедительно показано, что артериальная гипертензия является причиной развития нейровоспаления. Что является пусковым механизмом: повреждение эндотелия, отек с последующей дисфункцией глиальных

клеток? И какой уровень артериального давления запускает эти процессы, с учетом хороших механизмов ауторегуляции?

Вопросы имеют дискуссионный характер и не влияют на общую положительную характеристику работы.

Заключение

Диссертация Ма-Ван-дэ Алексея Юрьевича «Некоторые патогенетические аспекты нейровоспаления при гипертонической болезни и ишемическом инсульте», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне.

Проведённое диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), а именно п. 1 «Исследование особенностей этиологических факторов, вызывающих развитие повреждения, и характера их воздействия на уровне клеток, органов и систем организма», п. 2 «Изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний», п. 6 «Изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин и механизмов развития неполного выздоровления и формирования хронического течения болезни», п. 8 «Изучение защитных, компенсаторных и приспособительных реакций организма, развивающихся в ответ на действие повреждающих факторов различной природы и при развитии патологических процессов», п. 10 «Анализ взаимоотношений общего и частного, части и целого, единства и борьбы противоположностей в динамике развития патологического процесса или болезни»

Работа полностью соответствует требованиям п. 9 Положения «О присуждения ученых степеней» постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в

