

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ НЦН

Академик РАН, д.м.н., профессор

М.А. Пирадов

«сентября» 2020 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» о научно-практической значимости диссертации Ованесян Ирены Гургеновны на тему «Комплексная оценка системы цитокинов и агрегатного состояния крови в патогенезе ишемического инсульта», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.00.07 – Неврология, психиатрия и наркология.

#### Актуальность темы выполненной работы

Актуальность темы научного исследования не вызывает сомнения, т.к. инсульт по-прежнему остается одной из важнейших проблем клинической неврологии. Это обусловлено его высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, а также значительными показателями первичной инвалидности.

В Республике Армения по данным статистического ежегодника МЗ РА «Здоровье и здравоохранение – 2019» с 2000 по 2018 гг. наблюдается неуклонный рост показателей как впервые выявленной заболеваемости, так и общей заболеваемости/распространенности нарушений мозгового кровообращения.

В многочисленных исследованиях показано, что в патогенезе ишемического инсульта значительную роль играют нарушения микроциркуляции и, в частности, дисрегуляция систем гемореологии и

гемостаза, которая представлена гемостатической активацией, гемореологическими нарушениями и эндотелиальной дисфункцией.

Провоспалительные цитокины вызывают и поддерживают в очаге ишемии воспалительную реакцию, что приводит к отсроченной гибели нейронов, тяжелому клиническому течению и неблагоприятному исходу ишемического инсульта. В некоторых исследованиях показана определяющая роль системного воспалительного ответа с активным участием цитокинов в ухудшении клинического состояния больных с ишемическим инсультом.

**Цель исследования**, заключающаяся в выявление роли изменений цитокинового профиля и расстройств агрегатных свойств клеток крови, а также оценка их прогностической значимости в патогенезе и динамике развития ишемического инсульта, соответствует заявленной теме. Задачи исследования сформулированы корректно, четко, соответствуют цели.

**Методология исследования** – дизайн работы соответствует современному состоянию проблемы ишемического инсульта и поставленным задачам исследования. Используются современные методы инструментального и лабораторного исследования, включая исследование уровня и динамики провоспалительных (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости больных в остром периоде ишемического инсульта. Проведен анализ взаимосвязи между уровнями провоспалительных/противовоспалительных цитокинов в крови и цереброспинальной жидкости и агрегатным состоянием крови в остром периоде ишемического инсульта. Уточнена связь между тяжестью, прогнозом ишемического инсульта, с одной стороны, и цитокиновым профилем и агрегатными свойствами клеток крови, с другой стороны.

Это позволило установить факторы неблагоприятного исхода, формирования инвалидизирующих неврологических нарушений после ишемического инсульта.

### **Объем и содержание работы**

Работа представлена на 298 страницах машинописного текста, включающего 149 таблиц и 23 рисунка.

Структура диссертации классическая. Введение содержит обоснование актуальности темы, формулировку цели и задач, положений, выносимых на защиту, обозначение новизны исследования. Далее следует обзор литературы, из которого понятны нерешенные вопросы по проблеме ишемического инсульта, написанный лаконично. В разделе «Материал и методы исследования» представлен дизайн исследования, являющийся понятным и логичным, охарактеризованы группы больных, применявшиеся методы исследования и статистической обработки данных. Раздел не вызывает возражений. В главе «Результаты собственного исследования и их обсуждение» последовательно излагается решение каждой из задач, что сопровождается подробным анализом полученных данных и сопоставлением их с результатами других авторов. Далее следует «Заключение», имеющее аналитический характер, в котором автор подводит итоги исследования, обозначает его ограничения и перспективы дальнейшей разработки темы. Выводы и практические рекомендации сформулированы соответственно задачам. Список использованной литературы содержит 277 источников, каждому из которых соответствуют ссылки в тексте работы, отражающие достаточную степень и качество проработки проблемы ишемического инсульта.

### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты, выводы и практические рекомендации характеризуются новизной и представляют несомненный интерес.

Автором установлено, что повышение агрегации эритроцитов и тромбоцитов в острейшем периоде ишемического инсульта сопровождается повышением провоспалительных интерлейкинов - IL-1 $\beta$ , IL-6 в крови и цереброспинальной жидкости. С повышением IL-1 $\beta$  связано увеличение тяжести ишемического инсульта. Установлена связь между высоким уровнем IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 и наступлением летального исхода в острейшем периоде инсульта. Снижение уровней IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 и TNF- $\alpha$  и повышение уровня IL-4 в остром периоде ИИ связано с вероятностью наступления благоприятного исхода. Прогноз летального исхода с учетом повышения показателей агрегации тромбоцитов составляет 9,91% (точность теста 78,7%) и с учетом повышения IL-1 $\beta$  - 0,99% (точность теста 16,7%).

Выводы исследования соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации сформулированы корректно. Фактический материал достаточно иллюстрирован таблицами и рисунками.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Значимость полученных в диссертации результатов для науки заключается в дополнении имеющихся сведений о патогенезе и прогнозе ишемического инсульта. Практическая ценность исследования состоит в разработке персонализированного подхода к диагностике и прогнозированию исходов артериального ишемического инсульта у детей с учетом факторов анамнеза, клинических и нейровизуализационных особенностей патогенетических типов заболевания.

### **Обоснованность и достоверность результатов**

Исследование выполнено на высоком методическом уровне и исходно грамотным планированием и четким дизайном. Для получения результатов были использованы современные методы диагностики, соответствующие цели и задачам. Объем фактического материала является достаточным для адекватной статистической обработки данных. Использованные методы статистической обработки корректны. Достоверность результатов работы подтверждена актами проверки первичного материала. Все вышеуказанное обеспечивает обоснованность и достоверность результатов диссертационной работы.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад Ованесян И.Г. в исследование заключался в анализе состояния проблемы по данным современной литературы, планировании работы, формулировании цели и задач, разработке методологических подходов к их решению, получении, статистической обработке и интерпретации результатов, написании текста диссертации, подготовке публикаций и выступлений по итогам исследования.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты работы Ованесян И.Г. могут быть использованы в практической работе врачей неврологов стационаров и поликлиник. Материалы диссертации могут быть включены в программу лекционных и практических занятий по неврологии для преподавания студентам, ординаторам, аспирантам и врачам, проходящим последипломное обучение.

### **Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах**

Результаты исследования Ованесян И.Г. в достаточной мере отражены в 39 опубликованных работах, в т.ч. в 23 научных статьях и 16 тезисах.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний нет.


## Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ованесян Ирены Гургеновны на тему «Комплексная оценка системы цитокинов и агрегатного состояния крови в патогенезе ишемического инсульта» является завершенным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение крупной научной проблемы диагностики ишемического инсульта, имеющей большое значение для развития неврологии.

По актуальности темы, методическому уровню, научной новизне, практической значимости, объему и содержанию, обоснованности и достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов работы в публикациях диссертационное исследование Ованесян И.Г. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно пп. 9 - 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 21.04.2016 г. № 335, от 2.08.2016 г. № 748, от 28.08.2017 г. № 1024, от 1.10.2018 г. № 1168), а ее автор достойна присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.00.07 – Неврология, психиатрия и наркология.

Настоящий отзыв обсужден и принят на заседании научных сотрудников 2-го неврологического отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», протокол №3 от \_15\_ сентября 2020 года. Выступившие (руководитель 2 неврологического отделения, доктор медицинских наук, профессор Максимова М.Ю., ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук, профессор Фонякин А.В., ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук Гераскина Л.А., научный сотрудник, кандидат медицинских наук Никонов А.А.) единогласно признали представленную диссертацию

полностью соответствующей требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 21.04.2016 г. № 335, от 2.08.2016 г. № 748, от 28.08.2017 г. № 1024, от 1.10.2018 г. № 1168), а ее автор достойна присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.00.07 – Неврология, психиатрия, наркология.

Руководитель второго неврологического отделения ФГБНУ НЦН,  
доктор медицинских наук, профессор  М.Ю. Максимова

Даю согласие на сбор и обработку личных данных  М.Ю. Максимова

Подпись д.м.н., профессора М.Ю. Максимовой заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН

кандидат медицинских наук



 А.Н. Евдокименко

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.80; телефон 8 (495) 490-22-02; E-mail: center@neurology.ru.