

**В диссертационный совет Д 208.041.04**

при ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(127437, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1)

### **ОТЗЫВ**

**официального оппонента Ларисы Александровны Щепанкевич, доктора  
медицинских наук, доцента, заведующей кафедрой неврологии  
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Новосибирский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации**  
на диссертационную работу Гнедовской Елены Владимировны  
на тему «Цереброваскулярная патология трудоспособного возраста:  
стратификация риска, нейровизуализационные феномены, факторы и  
механизмы прогрессирования»,  
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук  
по специальности 14.01.11 – нервные болезни

### **Актуальность темы**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются в настоящее время одной из важнейших медицинских и социальных проблем. Это связано с крайне высокими показателями заболеваемости и смертности населения, выраженным негативным влиянием ССЗ на трудоспособность и качество жизни пациентов. Во всем мире, включая Россию, ССЗ (в первую очередь, ишемическая болезнь

сердца и цереброваскулярная патология) занимают лидирующие позиции в структуре причин смертности и инвалидизации населения.

В последние годы достигнуты большие успехи в области разработки и внедрения в клиническую практику новейших методов лечения и профилактики ССЗ. Применение тромболитика и современных методов тромбоэкстракции позволяет значительно улучшить выживаемость и снизить инвалидизацию пациентов с инсультом. Активно развиваются новейшие методы нейрореабилитации, позволяющие снизить глобальное бремя инсульта. Несомненным достижением последних десятилетий является разработка высокоэффективных подходов к первичной и вторичной профилактике инсульта, которая основана на выявлении и коррекции наиболее значимых факторов риска развития ССЗ. Убедительно доказано, что большинство случаев инсульта можно предотвратить путем своевременного выявления и коррекции основных факторов риска развития ССЗ – артериальной гипертензии, гиперлипидемии и атеросклероза, сахарного диабета, курения, низкой физической активности, неправильного питания и избыточной массы тела и др.

До настоящего времени основное внимание уделяется пациентам с высоким или очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений или пациентам с уже перенесенными крупными сердечно-сосудистыми событиями. В то же время профилактика ССЗ может быть особо актуальной у лиц с низким или умеренным риском их развития. Особенно значимой профилактика ССЗ является у трудоспособных лиц в возрастном диапазоне 40-59 лет. С одной стороны, в этом возрасте нередко наблюдаются ранние, в том числе, клинически асимптомные формы цереброваскулярной патологии, что может определять более высокую эффективность терапевтических вмешательств. В то же время данный возрастной диапазон является критически значимым для прогрессирования целого ряда фоновых заболеваний, определяющих риск развития цереброваскулярной патологии, и трансформации умеренного риска в высокий или очень высокий риск. Именно у лиц в возрасте до 60 лет в нашей стране наблюдается пик смертности от ССЗ.

Таким образом, крайне актуальной задачей является разработка эффективных инструментов и методов оценки риска, а также факторов и механизмов прогрессирования цереброваскулярной патологии у лиц трудоспособного возраста. Решение данной задачи с разработкой новых технологий оценки риска и прогрессирования ССЗ, уточнением роли ранних нейровизуализационных и лабораторных биомаркеров повреждения сосудистой стенки и вещества головного мозга является крайне значимым для оптимизации подходов к первичной профилактике цереброваскулярной патологии трудоспособного возраста.

Все вышеизложенное определяет высокую актуальность темы диссертационного исследования как в теоретическом, так и в практическом плане.

### **Научная новизна полученных результатов исследования, выводов и практических рекомендаций**

В рамках данного диссертационного исследования впервые на большой выборке трудоспособных лиц в возрасте 40-59 лет проведены комплексная стратификация риска инсульта, анализ значимости нейровизуализационных феноменов, оценка факторов риска и механизмов прогрессирования цереброваскулярной патологии.

В исследовании установлено, что увеличение доли лиц с высоким риском инсульта происходит на рубеже 50-летнего возраста. В работе показано, что при использовании традиционных шкал более, чем у половины пациентов с инсультом в возрасте 40-59 лет определяется низкий или умеренный риск, что обосновывает необходимость разработки и внедрения новых подходов к оценке риска и прогрессирования цереброваскулярной патологии у данной категории пациентов.

Впервые показана возможность выявления асимптомного поражения головного мозга в виде нейровизуализационных феноменов, характерных для церебральной микроангиопатии (гиперинтенсивность белого вещества и

расширение периваскулярных пространств), при увеличении количества факторов риска у лиц в возрасте 40-59 лет.

В диссертационной работе впервые проведено детальное изучение микроструктурных изменений неизмененного белого вещества у лиц с нелеченой асимптомной артериальной гипертензией. Впервые при нелеченой асимптомной артериальной гипертензии доказано наличие микроструктурных поражений неизмененного белого вещества с описанием их характеристик и локализации. Впервые определены нейровизуализационные предикторы высокого риска развития клинически значимых церебральных проявлений; описаны закономерности и раскрыты механизмы прогрессирования изменений белого вещества головного мозга при нелеченой артериальной гипертензии. Впервые при нелеченой артериальной гипертензии установлены микроструктурные изменения белого вещества головного мозга, ассоциированные с развитием субклинических когнитивных и эмоциональных нарушений. В частности, описана структурная основа развития депрессии при ранней артериальной гипертензии. Впервые доказана связь развития когнитивных и эмоциональных нарушений с высокой диффузией в неизмененном белом веществе, а не лакунами, что крайне важно для улучшения понимания механизмов развития клинических проявлений поражения головного мозга при артериальной гипертензии.

Впервые у пациентов в возрасте 40-59 лет без цереброваскулярных осложнений установлена связь биомаркеров повреждения сосудистой стенки и выраженности факторов риска сердечно-сосудистых осложнений с показателями стресс-индукции.

### **Обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы и являются результатом применения широкого спектра современных методов исследования

и адекватного статистического анализа данных, что позволило полностью решить поставленные задачи и достичь поставленной цели. Исследование проведено на достаточном количестве клинических наблюдений с применением методологически правильного дизайна и современных методов статистического анализа.

В диссертационном исследовании подробно изложена процедура формирования групп обследуемых лиц и пациентов, детально описаны использованные методы исследования и статистического анализа полученных данных. Все это позволило сделать обоснованные выводы и сформулировать практические рекомендации. Достоверность результатов исследования не вызывает сомнения. Выводы и основные положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют цели и задачам исследования. Результаты диссертации не противоречат полученным ранее данным в российских и зарубежных исследованиях.

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на российских и международных конгрессах и конференциях, опубликованы в журналах, входящих в перечень российских рецензируемых научных изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве высшего образования и науки Российской Федерации, а также внедрены в практику ФГБНУ «Научный центр неврологии».

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация изложена на 267 листах машинописного текста, построена по традиционной схеме и состоит из введения, главы обзора литературы, 5 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений.

Во введении кратко и ёмко отражены нерешенные до настоящего времени вопросы в области стратификации риска, оценки факторов риска и механизмов прогрессирования цереброваскулярной патологии трудоспособного возраста.

Обзор литературы, основанный на анализе 71 работы отечественных и 298 работ зарубежных авторов. В литературном обзоре представлены современные данные по существующим подходам к снижению заболеваемости и смертности от цереброваскулярной патологии, включая инсульт. Освещена подробно концепция факторов риска факторов риска цереброваскулярных заболеваний и стратификация риска инсульта. Приведено состояние проблемы по взаимосвязи факторов риска и механизмов прогрессирования цереброваскулярной патологии трудоспособного возраста на ранних стадиях ее развития и актуальности настоящего исследования.

В главе 2 подробно описаны материала и методы исследования: представлена подробная характеристика включенных в работу выборок пациентов трудоспособного возраста с неврологическими заболеваниями (выборка 1) и инсультом (выборка 2), а также популяционной выборки лиц в возрасте 40-59 лет. Описана методика формирования выборок, основные демографические данные. Подробно описана методика клинического и инструментального обследования пациентов. Особое внимание уделено методологическим аспектам применения смарт-технологии/шкалы «Рискометр™ инсульта». Подробно представлены использованные протоколы нейровизуализационного обследования пациентов, методы оценки результатов МРТ, критерии формирования выборок пациентов для проведения нейровизуализации. Представлено детальное описание проведенного лабораторного обследования, описаны методы определения использованных в работе биомаркеров стресс-индукции, системного и локального воспаления, ишемии, вазорегуляции, повышенной проницаемости, ремоделирования и антиоксидантной защиты. Приведено полное описание использованных методов статистической обработки данных.

В последующих пяти главах автором грамотным научным языком изложены результаты собственных исследований. В соответствии с дизайном исследования представлены: 1) комплексная оценка риска развития инсульта у лиц разных возрастных групп; 2) распространенность сосудистых факторов

риска в популяции лиц трудоспособного возраста 40-59 лет; 3) нейровизуализационные феномены в популяции лиц трудоспособного возраста 40-59 лет; 4) особенности когнитивных и эмоциональных расстройств у лиц трудоспособного возраста 40-59 лет; 5) биомаркеры раннего сосудистого повреждения и система антиоксидантной защиты у лиц трудоспособного возраста 40-59 лет. Информация представлена последовательно и логично.

В виде отдельной главы представлено обсуждение полученных результатов, в котором проводится сопоставление полученных данных с результатами ранее проведенных исследований, обобщаются результаты диссертационной работы, критически анализируются спорные и нерешенные вопросы, намечаются дальнейшие пути развития темы исследования. Представленные далее выводы и практические рекомендации полностью основаны на полученных данных и отражают основные результаты проведенного исследования.

Работа иллюстрирована 31 таблицей и 43 рисунками, которые значительно облегчает восприятие представленного материала.

### **Значимость полученных результатов для развития научных знаний в области неврологии**

В работе на крупной и репрезентативной выборке лиц трудоспособного возраста (40-59 лет) определена представленность факторов риска развития цереброваскулярной патологии, что имеет огромное значение для планирования программ скрининга и профилактики ССЗ в данной возрастной группе. Показано увеличение отягощенности факторами риска цереброваскулярной патологии по мере увеличения возраста, определен критический возраст нарастания риска инсульта у мужчин и женщин трудоспособного возраста. Установлена высокая частота развития инсульта в трудоспособном возрасте на фоне низкого и умеренного риска по данным традиционных шкал.

Описаны и детально охарактеризованы нейровизуализационные маркеры поражения вещества головного мозга у лиц трудоспособного возраста, в том

числе, на фоне нелеченой асимптомной артериальной гипертензии. Определены факторы риска развития множественных очагов гиперинтенсивности белого вещества. Установлена динамика распространения поражения белого вещества головного мозга по мере утяжеления артериальной гипертензии. Большое значение имеют полученные в работе доказательства первостепенной роли повышения сосудистой проницаемости в формировании нейровизуализационного феномена гиперинтенсивности белого вещества.

С научной точки зрения большое значение имеют выявленные микроструктурные основы развития когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов с ранней артериальной гипертензией. Выявлена достаточно высокая частота нарушений памяти, внимания, а также тревоги и депрессии среди трудоспособных лиц в возрасте 40-59 лет.

В диссертационной работе раскрыта роль стресс-индукции в формировании факторов риска ССЗ и повреждении сосудистой стенки. Выявлены перспективные биомаркеры раннего повреждения сосудистой стенки. Определены возможные молекулярные механизмы формирования гиперинтенсивности белого вещества у пациентов с артериальной гипертензией (TGF- $\beta$ 1-опосредованное ремоделирование) и без артериальной гипертензии (TNF- $\alpha$ -опосредованное системное воспаление). Предложена оригинальная схема, описывающая взаимосвязь факторов сосудистого риска, показателей, ассоциированных со стрессом и механизмами повреждения стенки сосудов, признаков субклинического повреждения сосудов и головного мозга.

Полученные в работе данные о накоплении факторов риска развития цереброваскулярной патологии трудоспособного возраста, ведущих механизмах развития и прогрессирования цереброваскулярных заболеваний теоретически обосновывает модернизацию системы профилактики цереброваскулярных заболеваний.

**Ценность для практического здравоохранения результатов, выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования**



Определена важность раннего начала (45 лет) профилактических мероприятий с целью снижения риска развития и прогрессирования цереброваскулярной патологии.

Важным результатом данной работы является доказательство возможности улучшения контроля факторов риска среди лиц трудоспособного возраста при использовании шкалы «Рискометр™ инсульта». Внедрение данной шкалы в клиническую практику имеет большое значение для стратификации риска инсульта среди лиц трудоспособного возраста с целью оптимизации первичной профилактики инсульта.

Показана высокая значимость оценки гиперинтенсивности белого вещества по данным МРТ для более точной оценки риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Определены показания к проведению МРТ головного мозга для точной стратификации риска у пациентов с умеренным и низким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Определены нейровизуализационные критерии, свидетельствующие о прогрессировании поражения вещества головного мозга при ранней артериальной гипертензии и риске развития когнитивных и эмоциональных нарушений, что важно учитывать при оказании медицинской помощи данной категории пациентов. Доказана важность оценки эмоциональных расстройств у лиц в возрасте 40-59 лет с артериальной гипертензией при наличии когнитивных жалоб.

Выявлены лабораторные биомаркеры цереброваскулярной патологии, которые целесообразно использовать у пациентов с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии (повышение активности функционального кластера TGF- $\beta$ 1-HIF1- $\alpha$ -VEGF-семейство и TNF- $\alpha$  соответственно).

### **Сведения о полноте опубликованных научных результатов**

По теме диссертации опубликовано 30 печатных работ, из них 16 статей в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для размещения основных научных результатов

диссертаций, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве высшего образования и науки Российской Федерации. Работа прошла апробацию на конференциях международного и российского уровня.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации Гнедовской Елены Владимировны соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности и научной новизны, основных результатов и их обсуждений, выводов и практических рекомендаций.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний к работе нет. Диссертационная работа заслуживает высокой оценки, приведенные ниже вопросы носят уточняющий характер и не влияют на положительную оценку работы.

1. На основании каких критериев были определены возрастные границы 40 – 59 лет?
2. Какова дальнейшая тактика при обнаружении на МРТ головного мозга очагов неясной этиологии или возможного процесса демиелинизации, исключались ли они из дальнейшего анализа?
3. Почему в перечень основных факторов риска исследуемой выборки включена гипергликемия, а не сахарный диабет?

### **Заключение**

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы Гнедовской Елены Владимировны не имеется. Диссертация полностью отвечает требованиям, предъявляемым к исследованиям данного уровня. Автореферат соответствует основным положениям и содержанию диссертационного исследования. Таким образом, диссертационная работа Гнедовской Елены Владимировны на тему «Цереброваскулярная патология трудоспособного возраста: стратификация риска, нейровизуализационные феномены, факторы и механизмы

прогрессирования» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема – стратификация риска, определение нейровизуализационных феноменов, факторов и механизмов прогрессирования цереброваскулярной патологии трудоспособного возраста с разработкой подходов к совершенствованию системы первичной профилактики цереброваскулярных заболеваний в данном возрастном диапазоне, что имеет большое научно-практическое значение для неврологии.

Диссертация полностью соответствует критериям, установленным п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426), а ее автор Гнедовская Елена Владимировна заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни (медицинские науки).

Заведующий кафедрой неврологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент

**Л.А. Щепанкевич**

Согласна на обработку персональных данных

**Л.А. Щепанкевич**

Подпись заведующего кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., доцента Л.А. Щепанкевич

Начальник отдела кадров

**О.А. Кох**

« 23 » сентября 2021 г.

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России  
Россия, 630091, Сибирский федеральный округ, Новосибирская обл., г.Новосибирск, Красный проспект, 52, e-mail: rector@ngmu.ru, телефон: +7 (383) 222-32-04

**В диссертационный совет Д 208.041.04**

при ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(Делегатская ул., д.20, стр.1, г. Москва, 127473)

**СВЕДЕНИЯ**

Об официальном оппоненте по докторской диссертации **Гнедовской Елены Владимировны** на тему: «Цереброваскулярная патология трудоспособного возраста: стратификация риска, нейровизуализационные феномены, факторы и механизмы прогрессирования» по специальности 14.01.11 - нервные болезни

| Фамилия, Имя, Отчество (полностью) | Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым им защищена диссертация. Ученое звание (при наличии). | Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент предоставления отзыва)  | Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва) | Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет желательно по теме оппонированной диссертации)  |
|------------------------------------|--|--|--|---|
| Щепанкевич Лариса Александровна    | Доктор медицинских наук (14.01.11 – медицинские науки), доцент   | Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации | Заведующий кафедрой неврологии                                       | 1. Роль антиоксидантов в профилактике и лечении пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Щепанкевич Л.А., Танащян М.М., Николаев Ю.А., Новикова Е.Г., Пинхасов Б.Б., Первунинская М.А., Антонова К.В. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2018;11(4): 31-35. DOI:10.17116/kardio201811431<br>2. Липидснижающая терапия у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Щепанкевич Л.А., Танащян М.М., Николаев Ю.А. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;10(1):15-18.<br>3. Диагностическая значимость структурно-функциональных изменений сонных и позвоночных артерий при артериальной гипертензии, сочетанной с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением. Поляков В.Я., Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Пегова С.В., Новикова Е.Г., Севостьянова Е.В. Сибирский научный медицинский журнал. 2019;39(6):84-91. <a href="https://doi.org/10.15372/SSMJ20190611">https://doi.org/10.15372/SSMJ20190611</a><br>4. Оптимизация липидснижающей терапии у |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  |  | <p>пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А., Чипова Д. Т. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2, 2016; 42-45 DOI:10.17116/jnevro20161162142-45</p> <p>5. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафьина А.С., Голиков К.В., Богданов Э.И., Якупова А.А., Рошковская Л.В., Лукиных Л.В., Локштанова Т.М., Повереннова И.Е., Щепанкевич Л.А. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;(3-2):55-64. <a href="https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65">https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65</a></p> |
|--|--|--|--|

Не являюсь членом ВАК и членом экспертного совета ВАК.

На оппонирование диссертации согласен.

Заведующий кафедрой неврологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

д.м.н., доцент



Щепанкевич Л.А.

Согласен на обработку персональных данных.

Щепанкевич Л.А.

Подпись заведующего кафедрой неврологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., доцента Щепанкевич Л.А.

ЗАВЕРЯЮ

