

УТВЕРЖДАЮ  
Заместитель директора по науке  
и международным связям  
ГБУЗ МО МОНИКИ



### ОТЗЫВ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» о научно-практической значимости диссертационной работы Шамтиевой Камилы Витальевны на тему «Церебральная микроангиопатия и гомеостаз натрия», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

### АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Церебральная микроангиопатия (ЦМА) является распространенным возраст-зависимым заболеванием, приводящим к медленному прогрессирующему поражению головного мозга, развитию когнитивных нарушений и инвалидизации. Поражение мелких сосудов является причиной лакунарного подтипа ишемического инсульта и увеличивает риск повторного инсульта, ухудшает прогноз смертности после инсульта.

В настоящее время считается, что ведущим фактором риска ЦМА является артериальная гипертензия (АГ), однако в значительной части случаев прямые причинно-следственные связи между АГ и ЦМА отсутствуют, что может объясняться влиянием иных факторов риска. С этой точки зрения перспективно изучение индивидуальной чувствительности к потреблению пищевой соли, как потенциально корригируемого фактора внешней среды, учитывая доказанную роль высокого потребления пищевой в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

В последние несколько лет появились статьи посвященные влиянию повышенного потребления поваренной соли и гипернатриемии на развитие и

прогрессирование ЦМА. В настоящей диссертационной работе оценивается уже индивидуальная чувствительность к нарушениям гомеостаза натрия.

Изучены механизмы влияния нарушений гомеостаза натрия на поражение головного мозга и повреждение сосудистой стенки церебральной артерий при ЦМА. Исследование выполнено с привлечением новейших методик нейровизуализации - диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ) и МРТ T1-динамического контрастирования (МРТ T1-ДК). Диссертационная работы проводит анализ различных аспектов нарушений гомеостаза натрия, таких как показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, 20-гидрокси-эйкозатетраеновая кислота, а также подробно описывает модификацию и стандартизацию оригинальных лабораторных тестов определения соль-чувствительности и осморезистентности на эритроцитарных моделях.

Полученные в работе данные научно обосновывают внедрение в клиническую практику новейших сосудистых факторов риска – соль-чувствительности и осморезистентности, которые смогут стать основой рациональных диетических рекомендаций по потреблению пищевой соли для пациентов с ЦМА.

### **ОБЪЕМ И СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста, содержит 37 таблиц и иллюстрирована 22 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, главы собственных результатов исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и литературного указателя, содержащего 40 отечественных и 201 зарубежных источников и 12 публикаций автора, подготовленных по теме диссертации.

### **СВЯЗЬ ТЕМЫ С ПЛАНАМИ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ОТРАСЛЕЙ НАУКИ И НАРОДНОГО ХОЗЯЙСТВА**

Диссертационная работа Шамтиевой Камилы Витальевны выполнена в соответствии с планом научных исследований 3-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии» в рамках темы научно-исследовательской работы №115013010107.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить роль гомеостаза натрия в развитии ЦМА и ее клинических проявлений.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ**

В диссертационной работе впервые показан вклад нарушений гомеостаза натрия в развитие и прогрессирование ЦМА, в частности индивидуальной соль-чувствительности и осморезистентности в развитие клинических и нейровизуализационных проявлений ЦМА. Модифицированы и стандартизированы тесты определения индивидуальных соль-чувствительности и осморезистентности на эритроцитарных моделях, установлен диапазон их нормальных биологических значений, превышение которых определяет риск развития ЦМА. Установлены патофизиологические эквиваленты данных показателей: для соль-чувствительности – буферная емкость гликокаликса по отношению к натрию, для осморезистентности – нарушение функции натриевых транспортеров клеточных мембран. Показано, что индивидуальные рекомендации по потреблению пищевой соли могут быть сделаны только с учетом данных показателей, так как универсальное ограничение потребления пищевой соли в популяции связано с негативными эффектами у части популяции.

Показано влияние нарушений гомеостаза натрия на характеристики АГ у пациентов с ЦМА, развитие клинических проявлений и нейровизуализационных маркеров заболевания - гиперинтенсивности белого вещества головного мозга и расширенных периваскулярных пространств, поражение микроструктуры вещества головного мозга, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера. Полученные результаты обосновывают рассмотрение соль-чувствительности и осморезистентности факторами риска ЦМА.

Показана возможность предикции развития ЦМА по каждому лабораторному тесту в отдельности, а также разработано уравнение, которое позволяет с учетом обоих показателей, рассчитать вероятность развития ЦМА. Обоснована рекомендация по использованию данных тестов в качестве рутинной методики определения риска развития возраст-зависимой ЦМА.

## **ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Результаты исследования имеют большое значение для понимания механизмов поражения головного мозга и повреждения сосудистой стенки церебральных артерий при ЦМА, расширяют представления о факторах, участвующих в прогрессировании данного заболевания. Установлена роль нарушений гомеостаза натрия, таких как повышение соль-чувствительности и осморезистентности, на развитие ведущих клинических проявлений церебральной микроангиопатии – нарушений походки, когнитивных расстройств и депрессии, а также на развитие основного нейровизуализационного маркера данного заболеваний - гиперинтенсивности белого вещества. Показана роль нарушений гомеостаза натрия в поражении микроструктуры вещества головного мозга и повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера, в основе которых лежит взаимосвязь с факторами крови, ассоциированными с повреждением сосудистой стенки, такими как тканевый активатор плазминогена (t-PA), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-A), трансформирующий ростовой фактор бета 1 (TGF- $\beta$ 1).

Полученные в рамках проведенной диссертационной работы данные должны лечь в основу новых подходов к лечению и профилактике церебральной микроангиопатии, в частности разработки рациональных диетических рекомендаций по потреблению пищевой соли.

## **ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказывается адекватным объемом исследования, использованием в работе современных методов исследования. Достоверность положений и выводов доказана результатами исследования, которые были обработаны статистическими методами. Выводы целиком основаны на результатах проведенных исследований и вытекают из материалов диссертации.

## **ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА**

Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, постановке целей и задач, обосновании основных положений, формулировании выводов

и практических рекомендаций. Самостоятельно отобраны пациенты, проведен сбор анамнеза, подробный клинико-неврологический осмотр, оценка сосудистых факторов риска, сбор и обработка биоматериала (образцы крови) и лабораторные исследования, постобработка данных диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ) и МРТ T1-динамического контрастирования (МРТ T1-ДК). Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы, проведены аналитическая и статистическая обработка, а также обобщены полученные данные.

### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

Результаты диссертационной работы Шамтиевой Камилы Витальевны могут быть использованы в практической и научно-исследовательской работе неврологов, врачей смежных специальностей (кардиологов, нефрологов) научно-исследовательских центров, а также в учебном процессе для ординаторов, аспирантов и врачей-неврологов при повышении квалификации по неврологии.

### **ПОЛНОТА ИЗЛОЖЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТАХ**

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 3 в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки РФ.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертация Шамтиевой Камилы Витальевны на тему «Церебральная микроангиопатия и гомеостаз натрия», выполненная под руководством доктора медицинских наук Добрыниной Ларисы Анатольевны является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи – установление связи нарушений гомеостаза натрия с клиническими проявлениями, МРТ-признаками и механизмами развития ЦМА, что имеет существенное значение для неврологии.

Диссертация Шамтиевой Камилы Витальевны по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов полностью соответствует требованиям п.9 Положения о

