

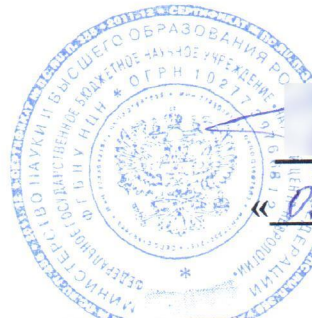
**«УТВЕРЖДАЮ»**

**директор ФГБНУ НЦН,**

**академик РАН**

**А. ПИРАДОВ**

**« 09 » июля 2019 г.**



## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»**

Диссертация «Церебральная микроангиопатия и гомеостаз натрия» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии», в 3-м неврологическом отделении.

В период подготовки диссертации соискатель Шамгиева Камила Витальевна работала в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» в должности врача-невролога 3-го неврологического отделения (ранней реабилитации для больных с инсультом и другими заболеваниями нервной системы с психолого-логопедической группой).

В 2014 году окончила лечебный факультет Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова по специальности «Лечебное дело». С 2014 по 2016 год обучалась в ординатуре по специальности «Неврология» в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии». С 2016 по 2019 год обучалась в очной аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2019 году в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

#### **Научные руководители:**

**Добрынина Лариса Анатольевна**, доктор медицинских наук, заведующая 3-м неврологическим отделением (ранней реабилитации для больных с инсультом

и другими заболеваниями нервной системы с психолого-логопедической группой) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

**Шабалина Алла Анатольевна**, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

**По итогам обсуждения принято следующее заключение:**

**Актуальность темы исследования** обусловлена тем, что церебральная микроангиопатия (ЦМА) является причиной ¼ всех инсультов, большей части сосудистых когнитивных расстройств и смешанных форм с болезнью Альцгеймера, а также значимой доли нарушений ходьбы у пожилых пациентов. Артериальная гипертензия (АГ) является главным фактором риска развития возраст-зависимой ЦМА. Однако, в значительной части случаев прямые причинно-следственные отношения между АГ и ЦМА отсутствуют. Объяснением этого может быть влияние иных, помимо АГ, факторов риска. Наиболее вероятным из них является нарушение гомеостаза натрия, так как недавние эпидемиологические исследования установили, что высокое потребление пищевой соли может быть независимым от АГ фактором сердечно-сосудистого риска.

Актуальным является изучение у пациентов с ЦМА и АГ разной тяжести и без АГ показателей гомеостаза натрия, отражающих его разные биологические функции в организме. Их сопоставление с МРТ-признаками ЦМА и механизмами поражения головного мозга, показателями повреждения сосудистой стенки могут позволить уточнить факторы, ассоциированные с риском развития ЦМА. Среди показателей гомеостаза натрия обоснованным является изучение роли в развитии ЦМА показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, 20-гидрокси-эйкозатетраеновой кислоты, соль-чувствительности и функции натриевых транспортеров клеточных мембран, в том числе на биологических моделях. Ранее при использовании эритроцитарной модели было установлено значение проницаемости клеточных мембран в развитии АГ, общность буферной емкости

для натрия гликокаликса эндотелия и эритроцитов и ее связь с солевой чувствительностью, возможность оценки функции натриевых транспортеров клеточных мембран по осморезистентности.

Уточнение показателей индивидуальной чувствительности к нарушению гомеостаза натрия, ассоциированных с риском развития ЦМА, позволит выделять группу риска ее развития и проводить индивидуальную профилактику.

**Связь темы с планом научных исследований центра:** диссертационная работа Шамтиевой Камилы Витальевна выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБНУ НЦН в рамках тем научно-исследовательских работ №115013010107.

**Личное участие автора в получении результатов:** автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, постановке цели и задач, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно отобраны больные, проведены сбор анамнеза, оценка сосудистых факторов риска, подробный клинико-неврологический осмотр, выполнена постобработка данных нейровизуализации и лабораторная часть исследования. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы, проведены аналитическая и статистическая обработка, а также обобщены полученные данные и подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

#### **Степень достоверности результатов проведенных исследований.**

Степень достоверности результатов обусловлена достаточностью когорты обследованных пациентов, применением современных методов исследования, адекватной статистической обработкой полученных результатов.

#### **Научная новизна полученных результатов.**

Впервые в России проведено исследование показателей гомеостаза натрия у пациентов с ЦМА. Проведенная оценка показателей основных биологических функций натрия у пациентов с ЦМА установила маркеры и механизмы независимого и опосредованного АГ влияния нарушений гомеостаза натрия на развитие клинических проявлений, поражение головного мозга и повреждение

сосудистой стенки при ЦМА. В рамках проведённой работы было установлено, что соль-чувствительность и осморезистентность являются основными показателями нарушения гомеостаза натрия, ассоциированными с ЦМА.

Соль-чувствительность связана с нарушениями ходьбы, а осморезистентность – с когнитивным снижением и депрессией, оба показателя – с гиперинтенсивностью белого вещества и повреждением микроструктуры визуально неизмененного белого вещества лобных долей, мозолистого тела и поясной извилины. Предполагаемыми механизмами, опосредующими поражение головного мозга, для соль-чувствительности является повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера с увеличением тканевого активатора плазминогена (t-РА) и снижением сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A), а для осморезистентности – повышение жесткости сосудистой стенки вследствие увеличения активности профибротического действия трансформирующего ростового фактора бета 1 (TGF- $\beta$ 1).

#### **Практическая значимость.**

Модифицированы и стандартизированы тесты определения индивидуальной соль-чувствительности на основе предложенного Н. Oberleithner (2013) «Salt Blood Test» измерения буферной емкости гликокаликса эритроцитов к натрию и индивидуальной осморезистентности с помощью метода Меньшикова В. В. (1987), оценивающего функцию натриевых транспортеров клеточных мембран по устойчивости эритроцитов к лизису в гипотонических растворах со снижающимися концентрациями.

Использование модифицированных тестов измерения соль-чувствительности и осморезистентности на эритроцитах пациентов и лиц из контрольной группы позволило установить диапазон их нормальных биологических значений, превышение которых определяет риск развития ЦМА и является обоснованием для индивидуальных рекомендаций по потреблению пищевой соли. Тесты определения индивидуальных соль-чувствительности и осморезистентности после валидации на большей группе пациентов должны быть

использованы в качестве рутинной методики определения риска развития возраст-зависимой ЦМА.

#### **Ценность научных работ соискателя:**

Установлено самостоятельное и опосредуемое АГ влияние нарушений гомеостаза натрия на развитие ЦМА. Установлено, что соль-чувствительность и осморезистентность являются основными показателями нарушения гомеостаза натрия, ассоциированными с ЦМА.

Предложены и стандартизированы подходы определения индивидуальной соль-чувствительности и осморезистентности на эритроцитах, установлен диапазон их нормальных значений. Превышение пороговых значений соль-чувствительности и осморезистентности является фактором риска развития ЦМА, что обосновывается возможностью предикции ЦМА на основании результатов тестов, их связи с клиническими проявлениями, поражением головного мозга и показателями, ассоциированными с повреждением сосудистой стенки.

Установлено, что повышение индивидуальных соль-чувствительности и осморезистентности не связано с потреблением поваренной соли, в связи с чем рекомендации по ограничению потребления которой целесообразно давать только с учетом данных показателей.

**Сведения о полноте опубликованных научных результатов:** по теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России.

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1. Добрынина Л. А. Синдром задней обратимой энцефалопатии при гипокальциемии: описание наблюдения и анализ патогенетической значимости электролитных нарушений / Добрынина Л. А., Калашникова Л. А., Бакулин И. С., Кремнева Е. И., Кротенкова М. В., Шамтиева К. В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – №. 7. – С. 70-77.

2. Добрынина Л. А. Суточный профиль артериального давления и микроструктурные изменения вещества головного мозга у больных с ц

ерепральной микроангиопатией и артериальной гипертензией / Добрынина Л. А., Шамтиева К. В., Кремнева Е. И., Калашникова Л. А., Кротенкова М. В., Гнедовская Е. В., Бердалин А. Б. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2019. – Т. 13. – №. 1. – С. 36-46.

3. Добрынина Л. А. Соль-чувствительность и церебральная микроангиопатия (болезнь мелких сосудов) / Добрынина Л. А., Шамтиева К. В., Шабалина А. А. // *Нервные болезни*. – 2018. — Т. 9. – № 2. – С. 3-11.

**Соответствие содержания диссертации специальностям, по которым она рекомендована к защите:** материалы диссертационной работы отвечают требованиям соответствия избранной специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Высказанные в процессе обсуждения замечания и пожелания будут учтены при подготовке окончательного варианта диссертации. В соответствии с высказанными в процессе апробации рекомендациями принято решение об изменении названия диссертационной работы на «Церебральная микроангиопатия и гомеостаз натрия».

Учитывая значимую долю лабораторной части, было принято решение привлечь к.м.н. Шабалину Аллу Анатольевну, принимавшую непосредственное участие в модификации и стандартизации оригинальных методик и осуществлявшую контроль проведения прочих лабораторных тестов, использованных в обсуждаемом исследовании, в качестве второго научного руководителя Шамтиевой Камилы Витальевны.

Диссертационная работа Шамтиевой Камилы Витальевны «Церебральная микроангиопатия и гомеостаз натрия» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Заключение принято на расширенном заседании научных сотрудников 1, 2, 3, 4, 5, 6 неврологических и научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии и уродинамики, отделения лучевой диагностики, лаборатории ультразвуковой диагностики, клинической нейрофизиологии, патологической анатомии, гемореологии и нейроиммунологии, научно-координационного и

образовательного отделов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» 21 июня 2019 года.

На заседании присутствовало 51 человек. Результаты голосования: «за» – 51 человек, «против» – нет, «воздержались» – нет, протокол № 2 от 21 июня 2019 года.

Председатель заседания:

ведущий научный сотрудник

2-го неврологического отделения,

руководитель лаборатории кардионеврологии,

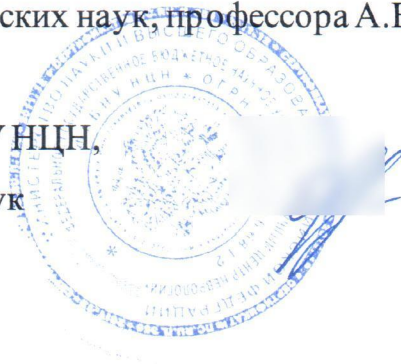
доктор медицинских наук, профессор

А.В. Фонякин

Подпись доктора медицинских наук, профессора А.В. Фонякина ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН,

кандидат медицинских наук



А.Н. Евдокименко