

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Шевелева Олега Алексеевича на диссертацию Кузьмина Андрея Николаевича «Нейропротекторные аспекты комбинированного применения эритропоетина и лазерного излучения при экспериментальной ишемии коры головного мозга», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

### **Актуальность избранной темы**

**Актуальность** исследования, выполненного Кузьминым А.Н., подчеркивается основными положениями Национального проекта «ЗДРАВООХРАНЕНИЕ» (Указ Президента РФ от 07.05.2018 №204) «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», где во входящем в него Федеральном проекте «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» в качестве основной цели выделен целевой показатель - снижение больничной летальности от острого нарушения мозгового кровообращения до 14%.

Эффективность применения нейропротективных фармакологических средств продолжает оставаться недостаточной, а ревазуляризационные методы терапии, имея весьма широкий круг осложнений, имеют ограничения в применении. В тоже время, известные особенности патогенетических механизмов развития вторичных повреждений мозга после формирования первичного очага, позволяют перспективно оценить применение средств, действие которых направлено на активизацию типовых эндогенных цитопротекторных программ. Наиболее полно они изучены применительно к концепции ишемического прекодиционирования, при котором толерантность нейронов развивается в соответствии со стандартной последовательностью развития молекулярных событий и активации генома клеток. В этой связи особый интерес представляет эритропоетин (ЭПО) – один из основных участников формирования состояния прекодиционирующей

толерантности, плейотропные эффекты которого являются объектом пристального внимания многих научных групп. Лекарственные формы на его основе применяются не только для коррекции анемии. В частности, установлено влияние ЭПО на нейрогенез и ангиогенез, антиапоптогенное, антигипоксическое и иммуностропное действие. Наличие рецепторов к ЭПО на нейронах, глиоцитах и эндотелиоцитах церебральных сосудов позволяют вполне обоснованно предположить нейропротекторные свойства ЭПО при ишемических поражениях ЦНС.

Известно, что воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением на ткани стимулирует пролиферативную активность клеток, усиливает микроциркуляцию и неоангиогенез. Учитывая вышеизложенное, автором обоснованно сформулирована цель работы, заключающаяся в исследовании механизмов нейропротекторного влияния комбинированного применения эритропоэтина и лазерного излучения при экспериментальной ишемии коры головного мозга. Поставленная цель является актуальной, своевременной и востребованной как в фундаментальном, так и в прикладном аспектах.

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

В диссертации сформулированы задачи, направленные на реализацию цели исследования, а их решение нашло отражение в корректно и обоснованно сформулированных выводах, а также четырех положениях, выносимых на защиту.

Первое положение резюмирует комплексную оценку клинических, инструментальных, морфологических, гематологических изменений при экспериментальной ишемии коры головного мозга, второе, третье и четвертое положения отражают результаты экспериментов, демонстрирующие нейропротекторные эффекты эритропоэтина и лазерного излучения в условиях монотерапии и при комбинированном их применении в условиях экспериментальной ишемии коры головного мозга.

Исследования выполнены Кузьминым А.Н. после положительного

заклучения этического комитета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России на сертифицированном оборудовании с использованием современных и информативных методов исследования. Полученные данные проанализированы с помощью адекватных методов статистической обработки. Интерпретация полученных данных представляется обоснованной и интересной. Таким образом, проведенное исследование является оригинальным и завершенным в рамках поставленной цели и сформулированных задач.

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

Достоверность полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации, основывается на достаточном объеме фактического материала, использованием современных программ и подходов статистической обработки. В диссертационном исследовании для характеристики выборок выбран формат «Me (Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>)», что является целесообразным при небольших объемах выборки, распределение которых, как правило, отличается от нормального. Проведена проверка статистических гипотез в группах с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Фридмана и парного критерия Вилкоксона. Для выявления связи между изучаемыми параметрами использован коэффициент корреляции Спирмена. Методы исследования, оборудование и расходные материалы детально описаны. Рисунки и таблицы в диссертации и в автореферате в полной мере отражают количественные характеристики выборок и статистическую обработку данных.

Новизна диссертационного исследования подтверждена патентом «Способ лечения ишемии головного мозга в эксперименте», а также впервые полученными комплексными данными в динамике 30-суточной экспериментальной ишемии коры головного мозга, индуцированной диатермокоагуляцией пиальных сосудов. Исследованы изменения неврологического и этологического статуса, микроциркуляции. проведен морфологический анализ изменений в очаге повреждения с экспрессией

VEGF, гематологических показателей, включая концентрацию эндогенного ЭПО в сыворотке.

В частности, автором продемонстрировано угнетение ориентировочно-исследовательской активности животных, очаговый неврологический дефицит, прогрессирующий по мере снижения в крови количества эритроцитов, концентрации гемоглобина, повышения количества лейкоцитов, нейтрофилов. В очаге ишемического повреждения прогрессивно снижается количество интактных нейронов, мелких кровеносных сосудов, увеличивается количество нейронов с хроматолизом, клеток-теней, площадь инфаркта. Впервые показано, что комбинированное применение эритропоэтина и лазерного излучения при экспериментальной ишемии коры головного мозга приводит в динамике наблюдений на протяжении 30 суток к восстановлению неврологического и этологического статуса за счет улучшения микроциркуляции, повышения экспрессии VEGF, увеличения количества мелких кровеносных сосудов в очаге повреждения, восстановления количества интактных нейронов и сокращения площади инфаркта. Уменьшается количество нейронов с хроматолизом, клеток-теней, снижается количество лейкоцитов и увеличивается количество эритроцитов и концентрация гемоглобина в крови.

Изолированное применение ЭПО и лазерного излучения при экспериментальной ишемии коры головного мозга позволило установить, что особенностью нейропротекторного действия эритропоэтина является увеличение количества эритроцитов, концентрации гемоглобина в крови, а лазерного излучения – повышение экспрессии VEGF в очаге повреждения.

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

Теоретическая значимость результатов диссертационного исследования обусловлена получением новых сведений об изменении гомеостаза и их взаимосвязи при ишемическом поражении головного мозга, а также новых данных о нейропротекторной роли эритропоэтина и лазерного излучения при

их комбинированном применении. Показано, что при экспериментальной церебральной ишемии происходит восстановление микроциркуляции, повышается экспрессия VEGF, увеличивается количество мелких кровеносных сосудов, ограничиваются повреждения нейронов в очаге церебральной ишемии, увеличивается количество эритроцитов и концентрация гемоглобина в крови.

Полученные результаты уточняют механизм и особенности нейропротекторного действия эритропоэтина и лазерного излучения и являются предпосылкой для проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований по изучению эффективности и обоснования их применения при ишемическом инсульте.

#### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Представляется целесообразным использование результатов диссертации Кузьмина А.Н. в процессе преподавания в медицинских вузах, при повышении квалификации врачей соответствующего профиля на кафедрах патофизиологии, неврологии, а также при изучении типовых механизмов поражения ЦНС и обсуждении перспективных направлений нейропротекции.

#### **Оценка содержания диссертации и ее завершенности**

Диссертация оформлена в соответствии с современными требованиями, изложена на 165 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы исследования, изложения результатов собственного исследования и их обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений. Библиографический указатель включает 308 источников литературы, в том числе 92 отечественных и 216 иностранных авторов. Работа хорошо иллюстрирована, содержит 30 таблиц и 9 рисунков (включая 1 схему).

Во «Введении» автор приводит обоснование актуальности исследования, формулирует цели и задачи исследования, анализирует

научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, выносит положения на защиту.

Содержание главы «Обзор литературы» отражает глубокое знание автором проблемы в целом и в то же время позволяет установить те аспекты рассматриваемой проблемы, которые изучены недостаточно. Именно такое глубокое и всестороннее понимание вопроса дало возможность автору четко сформулировать цель и задачи исследования. Обзор написан хорошим литературным языком, освещает все необходимые аспекты изучаемой в данной работе проблемы: дефиниции, эпидемиологию, этиологию и патогенез церебрального ишемического инсульта, используемые и перспективные терапевтические подходы, а также характеристику и механизм действия ЭПО и лазерного излучения.

Во второй главе диссертации подробно описаны материалы и методы, использованные в работе. Особенности моделирования ишемии головного мозга, применения ЭПО и лазерного излучения.

В третьей главе автор приводит результаты собственных исследований и их обсуждение, она логично разделена на четыре части, с подробным описанием и хорошо проиллюстрирована. Каждый раздел третьей главы включает оценку неврологического и этологического статуса у крыс, микроциркуляцию, морфологию и экспрессию VEGF в очаге повреждения, гематологические показатели. Отмечены вариации концентрации ЭПО у животных с ишемией коры головного мозга, которым не проводили терапию с применением ЭПО и лазерного излучения.

В «Заключении» представлена интеграция полученных данных, их обсуждение с учетом как собственных результатов, так и данных литературы. В этом разделе автор продемонстрировал способность к вдумчивому и глубокому анализу полученных результатов.

Изложение материалов диссертации выглядит обоснованным. Выводы информативны и отражают достижение цели и задач диссертационного

исследования. Работа написана логично и доказательно. Стиль и оформление работы не вызывают существенных замечаний.

Диссертация соответствует соответствующим паспорту научной специальности 14.03.03 – Патологическая физиология. Автореферат в полном объеме отражает основные положения диссертации, которые также представлены в 22 публикациях по теме диссертации, в том числе в 8 публикациях в изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных результатов диссертаций.

#### **Достоинства и недостатки, мнение о научной работе в целом**

Следует отметить в целом высокий уровень выполненного исследования, но в плане научной дискуссии целесообразно обсудить следующие вопросы:

1. Чем обоснован выбор модели экспериментальной ишемии мозга и её преимущества перед другими?
2. Чем обоснован выбор характеристик и области лазерного облучения?
3. Можете предложить клиническое применение методики, поскольку Клиническое применение ЭПО и лазера при инсультах известно?

#### **Заключение**

Диссертационная работа Кузьмина Андрея Николаевича «Нейропротекторные аспекты комбинированного применения эритропоетина и лазерного излучения при экспериментальной ишемии коры головного мозга», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена поставленная научная задача – исследован нейропротекторный механизм влияния эритропоетина и лазерного излучения при комбинированном применении в условиях экспериментальной ишемии коры головного мозга.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, методическому уровню и достоверности полученных

результатов диссертационная работа полностью соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней, п. 9 «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. № 335, от 01.10.2018г. №1168), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология.

**Официальный оппонент:**

Главный научный сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии  
Института реабилитологии Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Федеральный научно-клинический  
центр реаниматологии и реабилитологии»,  
д.м.н. (14.03.03 – патологическая физиология),  
профессор

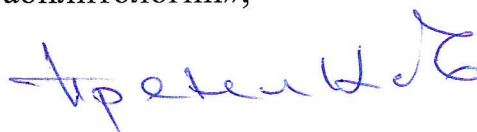


О.А. Шевелев

ФГБНУ «ФНКЦРР»  
141534, Московская область,  
Солнечногорский район, д. Лыткино, 777  
+7(495) 641-30-06, [fnkcrr@fnkcrr.ru](mailto:fnkcrr@fnkcrr.ru)

Подпись д.м.н., профессора О.А. Шевелева заверяю:

Первый заместитель директора  
Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Федеральный научно-клинический  
центр реаниматологии и реабилитологии»,  
д.м.н., профессор



И.В. Пряников

