

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації
Петренко Миколи Сергійовича
на тему: «Клініко-нейровізуалізаційні кореляції у хворих на гіпертензивну та
атеросклеротичну енцефалопатію»
на здобуття ступеня доктора філософії
в галузі знань 22 Охорона здоров'я
за спеціальністю 222 Медицина
(спеціалізація «Нервові хвороби»)

1. Виконання освітньо-наукової програми.

Здобувачем Петренком Миколою Сергійовичем повністю виконано індивідуальний навчальний план відповідно до освітньо-наукової програми аспірантури НМАПО імені П. Л. Шупика, що повністю відповідає Національній рамці кваліфікацій та вимог Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у вищих навчальних закладах (наукових установах), затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.03.2016 № 261.

Аспірант Петренко Микола Сергійович здобув глибинних знань зі спеціальності; оволодів загальнонауковими (філософськими) компетентностями, спрямованими на формування системного наукового світогляду, професійної етики та загального культурного кругозору; набув універсальних навичок дослідника, зокрема усної та письмової презентації результатів власного наукового дослідження українською мовою, застосування сучасних інформаційних технологій у науковій діяльності, організації та проведення навчальних занять, управління науковими проектами та складення пропозицій щодо фінансування наукових досліджень, реєстрації прав інтелектуальної власності; здобув мовних компетентностей, достатніх для представлення та обговорення результатів своєї наукової роботи іноземною мовою (англійською) в усній та письмовій формі, а також для повного розуміння іншомовних наукових текстів з відповідної спеціальності.

2. Виконання індивідуального плану наукової роботи (наукова складова освітньо-наукової програми).

Індивідуальний план наукової роботи аспіранта Петренка Миколи Сергійовича був затверджений рішенням вченої ради НМАПО імені П. Л. Шупика 18 січня 2017 року (протокол № 01). Науковий керівник – Свиридова Наталія Костянтинівна, завідувача кафедрою неврології і рефлексотерапії НМАПО імені П. Л. Шупика, доктор медичних наук, професор. Термін виконання роботи: 2016-2020 роки.

Всі розділи індивідуального плану наукової роботи аспіранта Петренка Миколи Сергійовича виконані своєчасно в установлені терміни, що підтверджено результатами піврічної проміжної, підсумкової (річної) та заключної атестації.

Дослідження (клінічні, лабораторні, експериментальні) проведені своєчасно і в повному обсязі із застосуванням сучасних та інформативних методів.

3. Актуальність дисертації.

Аспірантом Петренком Миколою Сергійовичем сумісно із науковим керівником за результатами проведеного патентного пошуку та аналізу наукової літератури в обсязі 144 визначено актуальність теми, яка полягала в тому, що когнітивне зниження та рухові порушення, що виявляються у пацієнтів із хронічною ішемією мозку (ХІМ) можуть призводити до зниження якості життя, інвалідизації та є доведеними факторами ризику розвитку інфаркту та інсульту. Рухові та мнестичні порушення у пацієнтів похилого віку можуть бути пов'язані із розвитком нейродегенеративних захворювань. Дослідження взаємозв'язку клінічних та нейровізуальних маркерів когнітивного зниження та рухових порушень дозволить удосконалити ранню диференційну діагностику між судинними та нейродегенеративними захворюваннями, а також попередити розвиток таких клінічних проявів як судинна деменція у пацієнтів із ХІМ.

На підставі визначеної актуальності було сформульовано мету, завдання та методи дослідження.

4. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана згідно основних планів науково-дослідних робіт кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика на тему «Профілактика, діагностика, комплексне лікування та реабілітація захворювань нервової системи з використанням рефлексотерапії» з 2011–2017 рр., (номер держреєстрації 0111U002808) та «Діагностика, лікування, проведення реабілітаційних заходів з використанням методів рефлексотерапії при захворюваннях нервової системи» (номер державної реєстрації 0117U006506)-термін виконання 2018-2023 рр.

5. Наукові положення, розроблені особисто здобувачем, та їх новизна.

Аспірантом Петренком Миколою Сергійовичем в даному дослідженні на 109 пацієнтах із дисциркуляторною гіпертонічною атеросклеротичною енцефалопатією, було виявлено, що характер патологічних змін головного мозку, що мають місце за даними МРТ, зміни показників транскраніальної доплерографії (ТКДГ) та біохімічні показники венозної крові є пов'язаним із клінічними проявами даного захворювання, а саме із руховими та когнітивними порушеннями.

Було виявлено в результаті аналізу клініко-неврологічних та нейровізуалізаційних досліджень, що після врівноваження за віком, ступенем ураження білої речовини, стадією гіпертонічної хвороби, та наявності цукрового діабету кількість вокселів вираженої гіпоінтенсивності (SI<75) у правій та лівій білих кулях виявилась пов'язаною із наявністю легкої

паркінсонічної симптоматики, відповідно для правої: OR = 1.12 (95%CI = 1.04-1.20), $p=0.002$, для лівої : OR = 1.14 (95%CI = 1.06-1.2), $p=0.001$.

Когнітивне зниження у пацієнтів із дисциркуляторною гіпертонічною та атеросклеротичною енцефалопатією корелює із відкладанням заліза у лушпинах, а саме: у найбільшій мірі із збільшення кількості вокселів вираженої гіпоінтенсивності (SI<75) ($\rho = -0.391$, $p<0.001$ у правій та $\rho = -0.383$, $p<0.001$ у лівій).

У пацієнтів із вираженим відкладанням заліза білатерально в ділянках блідої кулі та лушпини (більше 339 вокселів із $0<SI<200$) рівень фібриногену плазми крові виявився статистично значимо пов'язаний із вираженістю когнітивного зниження, чого не спостерігалось у пацієнтів без вираженого депонування заліза у базальних гангліях.

Встановлено, що рівень фракційної анізотропії genu corpus callosum достовірно значимо пов'язаний із когнітивним зниженням у пацієнтів із дисциркуляторною гіпертонічною та атеросклеротичною енцефалопатією.

У пацієнтів із ХІМ когнітивне зниження асоціюється з показниками ТКДГ, а саме з підвищеним індексом резистентності лівої середньої мозкової артерії (Std $\beta = -0.29$, $p = 0,028$). У пацієнтів із ХІМ наявність легкої паркінсонічної симптоматики (ЛПС) виявилась достовірно пов'язаною з індексом резистентності (Std $\beta = 0.35$, $p = 0,008$) та пульсаційним індексом лівої середньої мозкової артерії (Std $\beta = 0.28$, $p = 0,038$).

Встановлено статистично значимий виражений позитивний зв'язок між кількістю вокселів вираженої гіпоінтенсивності (SI<75) у лівій блідій кулі та індексом резистентності у лівій середній мозковій артерії.

6. Нові науково обгрунтовані теоретичні та / або експериментальні результати проведених здобувачем досліджень, що мають істотне значення для певної галузі знань та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень.

Була запропонована нова методика оцінки інтенсивності депонування заліза в головному мозку за показниками SWI MPT.

У більшості досліджень відкладання залізовмісних молекул у мозку, де використовується SWI MPT послідовність, оцінка вираженості депонування заліза базується на оцінці середнього рівня інтенсивності досліджуваної структури. В порівнянні із попередніми дослідженнями по оцінці накопичення заліза в підкіркових ядрах, в даній роботі оцінювався не середній рівень інтенсивності всієї структури, а визначалася кількість вокселів заданої гіпоінтенсивності певної структури: (SI)<75; 75<(SI)<150; 150<(SI)<200.

Як було зазначено вище, ділянка мозку може мати одиничні ділянки низької гіпоінтенсивності (SI<75), що імовірно впливатимуть на функціональний стан структури, але слабо впливатимуть на середній рівень гіпоінтенсивності всієї структури, що особливо характерно для відкладання заліза в підкіркових ядрах на фоні гіпертензивної та атеросклеротичної енцефалопатії. Разом із цим можливі випадки за яких досліджувана структура матиме велику кількість осередків середньої і низької гіпоінтенсивності

($75 < SI < 150$; $150 < SI < 200$), що можуть суттєво змінювати показник середнього рівня інтенсивності досліджуваної структури, але меншою мірою впливати на її функціональний стан. Цим, вірогідно, можна пояснити те, що деякі пацієнти із високою загальною кількістю гіпоінтенсивних вокселів не мали вираженого когнітивного зниження або ЛПС.

Дослідження маркерів когнітивного зниження та рухових порушень дозволить удосконалити ранню диференційну діагностику між судинними та нейродегенеративними захворюваннями, а також попередити розвиток таких клінічних проявів як судинна деменція у пацієнтів із ХІМ.

7. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Загалом було відібрано 105 пацієнтів із діагнозом церебральної хвороби дрібних судин. Для статистичного аналізу було використано програмне забезпечення SPSS, версія 23.0. Для перевірки нормальності розподілу даних використовувався тест Колмогорова-Смірнова. Нормально розподілені дані були представлені у вигляді середнього значення та середнього квадратичного відхилення ($\text{mean} \pm \text{SD}$) або медіани та міжквартирного інтервалу для даних, що не мали нормального розподілу. Для виявлення міжгрупових відмінностей кількісних перемінних використовувалися двовибірковий t-тест для нормально розподілених даних та U-критерій Манна-Уїтні, для даних, що не мали нормального розподілу. Для порівняння категоріальних даних використовувався χ^2 -квдрат (χ^2). Для визначення зв'язку між перемінними розраховувався коефіцієнт кореляцій Пірсона (r) у разі нормального розподілу, та Спірмена (ρ), якщо дані не були розподілені нормально. Для зменшення впливу інших параметрів на зв'язок між досліджуваними змінними будувалися моделі множинної регресії врівноважені за віком та факторами судинного ризику. Логістична регресія використовувалася якщо залежна перемінна була бінарною, лінійна регресія використовувалася, якщо залежна перемінна мала кількісне значення. Одержані результати вважалися статистично значимими, якщо $p < 0.05$.

Одержані результати і висновки є обґрунтованими та достовірними. Достовірність даних підтверджена достатнім обсягом спостережень та використанням надійних методів статистичної обробки даних.

8. Апробація результатів дисертації.

Матеріали дисертації доповідались на науково-практичних конференціях із міжнародною участю: 40-ва ювілейна науково-практична конференція молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика з міжнародною участю, присвячено дню науки, Доповідь: «Залежність вираженості рухових та нейропсихічних порушень від ступеню гіпоінтенсивності підкіркових структур при MRI SWI дослідженні у хворих із хронічною ішемією мозку» 18 травня 2017 року.

Науково-практична конференція із міжнародною участю «Проблеми та перспективи сімейної медицини в Україні», Доповідь: «Гіпертензивна та атеросклеротична енцефалопатія: клінічні особливості та диференційна діагностика» 26-27 жовтня м. Київ

Перший регіональний український конгрес з міжнародною участю CONTROVERSIES IN NEUROLOGY, Доповідь: «Кореляції клінічних та нейровізуалізаційних особливостей при хворобі дрібних судин за рахунок гіпертензії та атеросклерозу головного мозку» 23-24 листопада 2017 року.

Науково-практична конференція із міжнародною участю «Сімейна медицина – майбутнє охорони здоров'я». Доповідь «Зв'язок між станом системи гемостазу, білковим та жировим обміном і накопичення заліза в підкіркових гангліях у хворих на гіпертензивну та атеросклеротичну енцефалопатію».

9. Повнота опублікування результатів дисертації, кількість наукових публікацій та конкретний особистий внесок здобувача до всіх наукових публікацій, опублікованих зі співавторами та зарахованих за темою дисертації. Список додається.

Основні положення дисертації опубліковані в 7 наукових працях: 7 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікацій результатів дисертаційних досліджень, серед яких 4 одноосібних; 1 у іноземному виданні, що індексується у наукометричній базі Scopus (3 квартиль). Провідний внесок за обсягом у матеріали публікацій належить аспіранту. Аспірант Петренко Микола Сергійович брав участь в статистичній обробці та аналізі одержаних результатів та підготовці матеріалів до друку.

10. Особистий внесок здобувача в одержанні наукових результатів, що виносяться на захист.

Автором особисто була сформульована мета роботи, поставлені основні завдання, та підібрані методи дослідження, які необхідні для виконання поставлених задач. Зібрана та проаналізована сучасна наукова література за темою дисертації. Проведено у повному обсязі клінічні обстеження, оцінка результатів біохімічних досліджень, проаналізовані нейровізуалізаційні маркери досліджених пацієнтів, вивчено вплив депонування заліза в підкіркових гангліях на прояви дисциркуляторної гіпертонічної та атеросклеротичної енцефалопатії, впроваджено новий метод оцінки депонування заліза в підкіркових гангліях у пацієнтів із ДЕП, здійснено статистичну обробку отриманих результатів, проведено впровадження результатів досліджень в клінічну практику. Сумісно з науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації роботи.

Спеціальність, якій відповідає дисертація: дисертація повністю відповідає паспорту спеціальності галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 медицина. (спеціалізація «Нервові хвороби»)

11. **Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертації** на етапі планування роботи та повторної біоетичної експертизи дисертаційного дослідження щодо відповідності дотримання принципів і норм біоетики за результатами відкритого розгляду матеріалів дисертацій на засіданні Комісії з питань етики НМАПО імені П. Л. Шупика.

Аспірантом Петренком Миколою Сергійовичем вчасно представлені всі матеріали в комісію з питань етики НМАПО імені П. Л. Шупика з метою проведення біоетичної експертизи дисертаційного дослідження щодо відповідності дотримання принципів і норм біоетики (Протокол засідання комісії з питань етики №10 від 07.09.2020 р.). За висновком встановлено повну відповідність діючим нормам і стандартам, а також матеріалам, поданим на етапі планування роботи (Протокол засідання комісії з питань етики №11 від 26.12.2016 р.).

12. **Єдність змісту роботи, оцінка мови та стилю дисертації.**

Матеріали дисертації викладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням наукового стилю викладення.

Дисертаційна робота написана українською мовою і складається з анотації, вступу, 7 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаної літератури, додатків. Робота ілюстрована рисунками і таблицями.

13. **Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності** (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).

Під час виконання дисертації аспірант Петренко Микола Сергійович дотримувалась принципів академічної доброчесності, що підтверджено висновком експертної проблемної комісії за спеціальністю «14.01.15- нервові хвороби» від 22.09.2020р. (протокол № 2). За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Наукові досягнення є власним напрацюванням аспіранта Петренка Миколи Сергійовича, всі інші цитовані наукові результати супроводжуються посиланнями на їх авторів та джерела опублікування.

14. **Набуття теоретичних знань, умінь, навичок та відповідних компетентностей.** Відповідність дисертації вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 № 167 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 № 40.

Аспірантом Петренком Миколою Сергійовичем здобуто необхідні теоретичні знання, уміння, навички та інші компетентності, достатні для продукування нових ідей, розв'язання комплексних проблем у галузі професійної та дослідницько-інноваційної діяльності. Петренко Микола

Сергійович оволодів методологією наукової та педагогічної діяльності, а також провів власне наукове дослідження, результати якого мають новизну, теоретичне та практичне значення.

На підставі розгляду дисертації, наукових публікацій, у яких висвітлені основні наукові результати дисертації, а також за результатами фахового семінару від 27.10.2020 (протокол № 1) встановлено, що результати виконаного наукового дослідження аспіранта вирішують важливе наукове завдання – удосконалення діагностики рухових та когнітивних порушень у пацієнтів із дисциркуляторною гіпертонічною та атеросклеротичною енцефалопатією шляхом вивчення характеру відкладання залізовмісних молекул у головному мозку, а дисертація аспіранта Петренка Миколи Сергійовича на тему «Клініко-нейровізуалізаційні кореляції у хворих на гіпертензивну та атеросклеротичну енцефалопатію» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Нервові хвороби») повністю відповідає вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 № 167 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, та може бути представлена до захисту у спеціалізованій вченій раді.

Рецензенти:

Професор кафедри анестезіології
та інтенсивної терапії
НМАПО імені П. Л. Шупика
д. мед. н. професор

Урину

М.А. Тріщинська

Доцент кафедри радіології
НМАПО імені П. Л. Шупика
д. мед. н.



М.В. Глоба

Т. М. Куркина

Р. В. Седук

Додаток
до висновку про наукову новизну, теоретичне та практичне значення
результатів дисертації Петренка Миколи Сергійовича на тему: «Клініко-
нейровізуалізаційні кореляції у хворих на гіпертензивну та
атеросклеротичну енцефалопатію» на здобуття ступеня доктора філософії
в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(спеціалізація «Нервові хвороби»)

Список опублікованих праць за темою дисертації:

1. Петренко М.С., Грабовецький С.А. Аналіз зв'язку концентрації заліза в базальних ядрах із когнітивними порушеннями у хворих на гіпертензивну та атеросклеротичну енцефалопатію при дослідженні змін магнітної сприйнятливості підкіркових структур головного мозку Східно-Європейський неврологічний журнал. 2018; 3(21): 19-25.
2. Петренко М.С. Зв'язок SWI-інтенсивності та легкої паркінсонічної симптоматики в пацієнтів із хворобою дрібних судин. Міжнародний неврологічний журнал. 2018; No 6 (100):61-67.
3. Петренко М.С., Грабовецький С.А. Дослідження SWI – інтенсивності базальних ядер і фракційної анізотропії церебральних провідних шляхів у пацієнтів із хронічною ішемією мозку. Східно-Європейський неврологічний журнал. 2018; 4(22):43-51.
4. Петренко М.С. Зв'язок між станом системи гемостазу, білковим та жировим обміном і накопиченням заліза в підкіркових гангліях у хворих на гіпертензивну та атеросклеротичну енцефалопатію. Східно-Європейський неврологічний журнал. 2018; 1(19):13-20.

5. Петренко М.С., Грабовецький С.А. Використання моделі множинної регресії для вивчення зв'язку МРТ маркерів із клінічними проявами церебральної хвороби дрібних судин. Східно-Європейський неврологічний журнал. 2018; 5(23):34-42.

6. Петренко М.С. Дослідження магнітної сприйнятливості базальних ядер та легкої паркінсонічної симптоматики у хворих із хронічною ішемією мозку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;30:626.

7. Petrenko M., Svyrydova N, Trufanov Y. Susceptibility-weighted imaging and transcranial Doppler ultrasound in patients with cerebral small vessel disease [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *Neurol Sci.* 2020;10.1007/s10072-020-04414-5. doi:10.1007/s10072-020-04414-5