

## **ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертации Ковалевой Елены Васильевны на тему «Использование молекулярно-генетических технологий в оценке риска возникновения ишемического инсульта и комплексных инструментальных подходов в диагностике и лечении у пациентов Западно-Сибирского региона», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 - нервные болезни**

**Актуальность.** По данным современных крупных международных исследований (STONE, Syst-Eur, NICS), в структуре сердечно-сосудистой патологии инсульты стали преобладать над инфарктами миокарда по частоте примерно на 30%. Особое внимание привлекает существенный рост заболеваемости, характерный не только для России в целом, но и на уровне Сибирского Федерального Округа. Инсульт являет собой очень разнородный синдром, в его основе лежат разнообразные патологические состояния кровеносных сосудов, нарушения системного кровотока, текучести крови. Доказано, что в развитии факторов риска инсульта и возникновении сопутствующих им осложнений большую роль играют нарушение равновесия анти- и прооксидантных систем и развитие окислительного стресса. Актуально исследование генетических маркеров – полиморфных вариантов генов системы окислительного стресса. Другая тема касается уже клинической части работы. Поиски решений возможности инструментальной оценки состояния пациента ведутся многими исследователями и практикующими врачами. И этот вопрос является многомерным, разносторонним и не имеет отчетливого ответа до настоящего времени. Это делает тему исследования Ковалевой Е.В. актуальной.

**Цель** исследования логично отражает избранную тему работы, изложена понятно. Задачи соответствуют поставленной цели, определены отчетливо.

**Научная новизна.** Проведенное Ковалевой Е.В. исследование позволило получить новые научные знания по избранной теме. Впервые исследована частота встречаемости аллельных вариантов генов HIF1a, ApoE, MnSOD, GPX, BDNF, p22phox и этногенетические особенности их распределения в популяции Западно-Сибирского региона. Оценена взаимосвязь риска развития ОНМК с полиморфизмами генов перекисного окисления липидов (ApoE, MnSOD, GPX, BDNF, p22phox), показано отсутствие статистически достоверной корреляции, что позволяет исключить указанные гены из обязательных молекулярно-генетических исследований для выявления риска возникновения ОНМК. Впервые показано достоверное повышение риска возникновения ишемического инсульта у носителей полиморфного аллеля Т гена HIF1a C1772T. Впервые проведенные исследования, - одновременная динамическая регистрация состояния микроциркуляции в конечностях с использованием дистантной матричной термографии, инфракрасной плетизмографии, лазерной флоуметрии,

пульсоксиметрии и электронейромиографии - выявили характерологические нарушения микроциркуляции (очаговые, диффузные, тотальные) в поражённых конечностях в остром и раннем реабилитационном периодах после перенесённого ишемического инсульта.

**Практическая значимость.** Результаты диссертационного исследования имеют существенное практическое значение. Создана База данных ДНК пациентов Сибирского региона, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Впервые разработаны рекомендации по использованию молекулярно-генетической технологии для персонализированной ранней диагностики высокого риска развития ишемического инсульта. Разработан диагностический комплекс для одновременной динамической регистрации состояния микроциркуляции в конечностях с использованием дистантной матричной термографии, инфракрасной плетизмографии, лазерной флоуметрии, пульсоксиметрии и электронейромиографии. Проводимая комплексная оценка нарушений микроциркуляции после перенесённого ОНМК при помощи универсального диагностического комплекса позволяет объективизировать динамические изменения кровоснабжения поражённых конечностей в ходе лечения и реабилитационных мероприятий, что является дополнительным критерием эффективности реабилитации. Используемые дополнительные критерии эффективности реабилитационных мероприятий позволяют учитывать наблюдаемые изменения микроциркуляции для внесения корректив в программу лечения и реабилитации с учётом выявленных особенностей. Применение на практике данного подхода соответствует принципам персонализированной медицины и приводит к увеличению эффективности реабилитационных мероприятий, улучшая прогноз раннего реабилитационного периода.

**Положения, выносимые на защиту,** звучат обоснованно, отвечают поставленным целям и задачам исследования. Материалы диссертации опубликованы в 13 научных работах, из них - 5 статей опубликованы в журналах, входящих в реферативную базу данных публикаций Web of Science. Практические результаты диссертации внедрены на клинических базах и в преподавательской деятельности.

Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом образцов клинического материала с использованием современных методов и методических подходов, соответствующих поставленным задачам. Выводы, сформулированные в диссертации, подтверждены клиничко-лабораторными данными, анализом литературы, точностью статистической обработки полученных результатов.

**Структура автореферата** соответствует построению изложения диссертации. Подробно изложены методология инструментальной диагностики нарушений микроциркуляции (собственные материалы автора). Рутинные методы исследования неврологического статуса

изложены кратко со ссылкой на известные источники. Результаты собственных исследований представлены в достаточном объеме, приведен конкретный цифровой материал и его трактовка. Выводы убедительно аргументированы. Практические рекомендации могут быть приняты в клинике как руководство к действию.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК. Замечаний по автореферату нет. В качестве интереса к теме диссертации прошу ответить на следующие вопросы

1) Чем обусловлен выбор исследованных Вами генов?

2) Какие патогенетические подтипы инсультов представляли выборку, включенных в исследование пациентов?

**Заключение:** Диссертация Ковалева Елены Васильевны на тему «Использование молекулярно-генетических технологий в оценке риска возникновения ишемического инсульта и комплексных инструментальных подходов в диагностике и лечении у пациентов Западно-Сибирского региона», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 - нервные болезни является завершённой, научно-квалификационной работой и полностью отвечает требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в ред. от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор – Ковалева Елена Васильевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 - нервные болезни.

Заведующий кафедрой неврологии и медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук,  
профессор

Каракулова Юлия Владимировна

« 23 » 01 2020 г.

Адрес: 614000, г. Пермь, ул.Петропавловская, д.26

Телефон: 8 (342) 217-20-20

Адрес электронной почты: [rector@psma.ru](mailto:rector@psma.ru)

Официальный интернет-сайт: <https://psma.ru>

Подпись д. м. н., профессора Каракуловой Ю.В. заверяю:

