

**Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
«Кемеровский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России

ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, 650056

тел./факс (8-3842) – 734856

e-mail: kemsma@kemsma.ru

ИНН 4206007720. КПП 420501001

ОКПО 01963077. ● ОГРН 1024200713514

“ ” _____ 2019 г. № _____

на № _____ от _____

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию 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», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 - нервные болезни

Актуальность темы исследования.

Несмотря на то, что в отношении острых нарушений мозгового кровообращения известно огромное число факторов риска, большинство которых являются управляемыми, эпидемиологическая ситуация не улучшается. Острые нарушения мозгового кровообращения – глобальная общемировая проблема. Ежегодно заболевает инсультом 0,2% населения (2000 на 1 млн. населения). В последние годы показано, что в развитии факторов риска и возникновении сопутствующих им осложнений большую роль играет развитие, течение и выраженность окислительного стресса. Свободные радикалы образуются в организме несколькими путями, в том числе под влиянием эндогенных факторов и факторов окружающей среды. Окислительный стресс сопровождается различными биохимическими

нарушениями и является важной причиной прогрессирования атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета и других заболеваний. Выявление маркеров окислительного стресса при ишемическом инсульте, свидетельствует о прямой связи наличия окисленных метаболитов в крови с ухудшением прогноза при различных подтипах ишемического инсульта, а также о высокой диагностической значимости таких маркеров.

В последнее десятилетие проведено значительное количество масштабных исследований, посвященных поиску генетических маркеров, влияющих на риск возникновения острых нарушений мозгового кровообращения. Наличие острых нарушений мозгового кровообращения у родственников первой линии достоверно повышает риск инсульта – до 1,5-1,7 по сравнению с пациентами с неотягощенной наследственностью. Принимая во внимание важность исследовательского поиска в направлении изучения роли окислительного стресса, равновесия анти- и прооксидантных систем, определяемых генетически, в формировании патологических изменений при ишемическом инсульте, актуальность темы диссертационного исследования Ковалевой Е.В. не вызывает сомнения.

Неоспоримым фактом является то, что эффективная реабилитация возможна только при постоянном комплексном восстановительном лечении пациента с инсультом в течение продолжительного времени. На всех этапах реабилитации полезным будут дополнительные объективные критерии, позволяющие оценить эффективность проводимых мероприятий. Разработка методологии комплексных инструментальных подходов в диагностике и лечении ишемического инсульта, представляется важной и актуальной.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов.

При непосредственном участии автора создана База данных ДНК пациентов Сибирского региона, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (1700 образцов). Автором впервые исследована частота встречаемости аллельных вариантов генов HIF1a, ApoE, MnSOD, GPX, BDNF,

p22rhox и этногенетические особенности их распределения в популяции Западно-Сибирского региона. Оценена взаимосвязь риска развития ОНМК с полиморфизмами генов перекисного окисления липидов, 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 T гена HIF1a C1772T. Впервые проведённые 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.

Достоверность научных результатов обеспечена применением современных методов статистического анализа, анализом большого массива клинических и лабораторных данных.

Ценность полученных автором результатов высока. Это определяется фундаментальным значением полученных научных результатов молекулярно-генетических исследований и новых данных при изучении микроциркуляции в поражённых конечностях у пациентов, перенесших инсульт. Практическая ценность результатов диссертационного исследования Ковалевой Е.В. определена возможностью применения в неврологической практике критериев риска возникновения ишемического инсульта в популяции СФО и разработанной методикой использования универсального диагностического комплекса для оценки эффективности реабилитационных мероприятий.

Обоснованность научных положений и выводов.

В диссертационном исследовании Ковалевой Е.В. применены адекватные поставленным задачам современные методы научного поиска.

Репрезентативность материала по группам исследования представляется корректной, продуманной и обоснованной. Проведенный анализ полученных данных в группах исследования базируется на достаточном числе наблюдений для получения достоверных результатов. Таким образом, научные положения представляются убедительно обоснованными.

Положения, выносимые на защиту, и выводы в полной мере отражают содержание диссертации, убедительно обосновываются изложенным материалом и анализом полученных данных. Выводы соответствуют поставленным задачам, отвечают цели исследования.

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в т. ч. 5 статей - в журналах, входящих в реферативную базу данных публикаций Web of Science. Публикации представлены в профессиональных журналах.

Значимость результатов для медицинской науки и практики.

В результате обработки накопленного генетического материала был проведен сравнительный анализ, показавший что носительство полиморфизма гена HIF1 α является статистически достоверным, значимым маркером высокого риска развития ишемического инсульта. Так же проведенные молекулярно-генетические исследования полиморфизмов генов перекисного окисления липидов (ApoE, MnSOD, GPX, BDNF, p22phox) доказали, что они не могут быть использованы для оценки степени риска возникновения ОНМК у жителей Западно-Сибирского региона.

Таким образом, значимость результатов диссертационного исследования для медицинской науки определена тем, что впервые разработаны рекомендации по использованию молекулярно-генетической технологии для персонализированной ранней диагностики высокого риска развития ишемического инсульта.

Разработанная структура универсального диагностического комплекса и методология его применения у пациентов, перенесших ОНМК, обеспечивают получение объективных данных о состоянии микроциркуляции в режиме реального времени, являются неинвазивными, безопасными, хорошо

воспроизводимыми и открывают новые перспективы в количественной диагностике нарушений микроциркуляции конечностей, в частности, после ишемического инсульта. Методики удобны, просты в применении, и могут быть рекомендованы для рутинного применения в комплексе диагностики и реабилитации после ишемического инсульта. Использование предлагаемых критериев оценки состояния микроциркуляции конечностей у пациентов после перенесённого ишемического инсульта существенно улучшает результаты реабилитации в раннем реабилитационном периоде.

Общая характеристика диссертации.

Диссертационное исследование Ковалевой Е. В. представляет собой законченный труд, в котором полностью достигнуты сформулированные цель и задачи исследования. Материал исследования изложен по классической модели. Оформление диссертации соответствует установленным стандартам и предъявляемым требованиям ВАК РФ.

Работа изложена на 165 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы с изложением материалов и методов исследования, трех глав, в которых представлены результаты собственных исследований, главы с обсуждением полученных научных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Библиографический указатель включает 74 отечественных и 118 иностранных источников литературы. Диссертация содержит 33 таблицы и 13 рисунков.

Избранная методология исследования соответствует поставленной цели и задачам исследования. Объем диссертационного исследования достаточный для представления доказательной базы и обоснования выводов и положений, выносимых на защиту.

Выводы лаконичны, аргументированы, соответствуют задачам исследования. Практические рекомендации изложены понятно, могут быть использованы в качестве руководства к действию.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Следует признать целесообразным продолжение пополнения Базы данных ДНК пациентов Сибирского региона, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. С ее помощью могут быть получены новые данные, касающиеся характеристики популяции СФО, в том числе, и с целью выяснения новых критериев оценки риска ОНМК.

Разработанные рекомендации по использованию молекулярно-генетической технологии для персонализированной ранней диагностики высокого риска развития ишемического инсульта могут быть рекомендованы к тиражированию, в том числе, и при создании рекомендаций регионального Минздрава по формированию скрининговых исследований.

Разработанный диагностический комплекс для одновременной динамической регистрации состояния микроциркуляции в конечностях с использованием дистантной матричной термографии, инфракрасной плетизмографии, лазерной флоуметрии, пульсоксиметрии и электронейромиографии, может быть применен в клинической практике как частично, так и в полном оснащении.

Выявленные в ходе диссертационного исследования изменения микроциркуляции следует использовать для внесения корректив в программу лечения и реабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт.

Новые научные данные и выводы диссертации могут быть использованы в качестве учебного материала для студентов лечебных и медико-биологических факультетов медицинских вузов, курсантов факультетов профессиональной переподготовки, аспирантов и научных сотрудников. Полученные результаты в разделе молекулярно-генетической диагностики и использовании универсального диагностического комплекса могут быть полезны для практикующих клиницистов-неврологов, врачей-ординаторов.

Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Оформление автореферата соответствует требованиям п. 25 Положения о

присуждении ученых степеней. В автореферате имеются опечатки. Принципиальных замечаний по содержанию автореферата нет.

При изучении работы возникли вопросы, не носящие принципиального характера, но требующие обсуждения в ходе защиты диссертации:

- 1) По какому принципу отбирались гены?
- 2) Кто входит в популяцию Западно-Сибирского региона?
- 3) Что определяет сохранение микроциркуляции в пораженной конечности?
- 4) Как связана степень пареза с микроциркуляторными нарушениями в разные временные периоды инсульта?
- 5) Чем персонализированное лечение отличалось от стандартной схемы? Что включала коррекция реабилитационных мероприятий с учетом индивидуальных особенностей и динамики изменений, выявленных при обследовании?

Заключение

Диссертация Ковалевой Елены Васильевны «Использование молекулярно-генетических технологий в оценке риска возникновения ишемического инсульта и комплексных инструментальных подходов в диагностике и лечении у пациентов Западно-Сибирского региона», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 - нервные болезни, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится новое решение актуальной для неврологии научной проблемы, – разработка новых критериев риска возникновения ишемического инсульта в популяции Западно-Сибирского региона, создание новых способов объективной оценки эффективности реабилитации у пациентов, перенесших ишемический инсульт, разработка персонифицированных подходов в реабилитации пациентов после ишемического инсульта.

По актуальности, степени научной новизны, методическому уровню, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов, диссертационная работа Ковалевой Е. В. соответствует 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 присуждение ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 - нервные болезни.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор



Коваленко Андрей Владимирович

Индекс, почтовый адрес места работы: 650029, Сибирский
Федеральный округ, Кемеровская область, г. Кемерово,
ул. Ворошилова, д. 22а.

Телефон: +7(3842)73 48 56,

Факс: +7(3842)73 48 56

Электронная почта: kemsma@kemsma.ru

Подпись заверяю

Ученый секретарь д.м.н. доцент



Кувшинов Д.Ю.

16.01.2020