

ОТЗЫВ

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

Актуальность темы исследования. Актуальность темы диссертационной работы Е.В.Ковалевой определяется большой распространенностью острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и высокой смертностью от них. Ежегодно инсульт в мире диагностируется у 15 миллионов человек, в России - у 500 тыс. человек. Лишь треть пациентов, перенесших ОНМК, восстанавливаются полностью. Логичным представляется пристальное внимание исследователей к причинам возникновения инсульта. Фундаментальные исследования показали, что в развитии факторов риска и возникновении сопутствующих им осложнений большую роль играют нарушение равновесия анти- и прооксидантных систем и развитие окислительного стресса. Принимая во внимание доказанный тезис, что окислительный стресс является универсальной реакцией организма на патологические процессы, становится понятным, что его выраженность во многом определяет течение и исход заболеваний, в том числе ишемического инсульта. Учитывая генетическую детерминированность особенностей развития реакций окисления в клетках, наиболее интересным представляется изучение генетических маркеров

усиленного оксидантного стресса в качестве предикторов сосудистых заболеваний и ишемического инсульта. Имеющиеся данные в зарубежной литературе об ассоциации риска развития ишемического инсульта и его тяжелого течения с носительством полиморфных вариантов генов глутатион-пероксидазы GPX, гипоксия-индуцированного фактора, НАДФ-Н оксидазы, марганцевой супероксид дисмутаза и других не исключают необходимости проведения масштабных молекулярно-генетических исследований в различных регионах нашей страны для выяснения особенностей распределения в популяции Российской Федерации. Необходимо подчеркнуть, что носительство полиморфных вариантов данных генов является фактором риска не только инсультов, но и других заболеваний сердечно-сосудистой системы, являющихся причиной ОНМК.

В результате свершившегося ишемического инсульта и в случае благоприятного исхода его острого периода возникают проблемы, связанные с проведением реабилитации как в раннем, так и отдаленном периодах инсульта. В последние десятилетия можно отметить определенный прогресс в структуре методов медицинской реабилитации. К традиционным методам реабилитации (физиотерапия, мануальная терапия, лечебная физическая культура, рефлексотерапия) добавились передовые разработки, основанные на применении цифровых технологий, компьютеризированных систем и роботизированных приспособлений, а также возможностей телемедицины. Однако вопросы объективизации статуса пациента в целях оценки эффективности проводимых комплексных мероприятий по реабилитации зачастую решаются рутинно. Использование современной приборной базы, разработка комплексных аппаратных решений, разработка медицинских стандартов на основании получаемых цифровых данных могут существенно повлиять на создание новых объективных критериев оценки результатов

проводимых реабилитационных мероприятий.

С этих позиций научное исследование, проведенное Е.В.Ковалевой, целью которого явилась разработка подходов к профилактике, диагностике, реабилитации после ОНМК на основе молекулярно-генетического исследований для определения риска возникновения ОНМК, принципов персонализированной медицины в программах реабилитации, учёта патогенетических изменений в микроциркуляторном русле, имеет высокую теоретическую, практическую и социальную значимость.

Цель и задачи исследования, сформулированные в диссертационной работе, конкретны, взаимосвязаны и отражают её новизну.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов. Автором 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 T гена HIF1a C1772T. Впервые проведённые исследования, а именно 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 обоснована высоким методическим уровнем работы, достаточным объемом выполненных исследований.

Ценность полученных автором научных данных обусловлена уникальной Базой данных ДНК пациентов Сибирского федерального округа, перенесших ишемический инсульт, конкретными практическими рекомендациями по использованию полученных результатов.

Обоснованность научных положений и выводов.

Использование в диссертации современных молекулярно-генетических методов исследования, инструментальных методик объективизации микроциркуляции, анализ большого числа наблюдений (выполнено комплексное обследование 746 пациентов) способствовали научному обоснованию положений, выводов и рекомендаций. Количество исследований и использованные средства исследований отвечают уровню задач. Число наблюдений в анализируемых группах достаточно для получения достоверных результатов и статистически обоснованных выводов. Результаты обработки первичной документации отражены в таблицах, свидетельствуют о высокой степени обоснованности, достоверности и доказательности основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций.

Выводы четко сформулированы, отвечают избранной цели и поставленным задачам исследований и полностью отражают полученные результаты.

Автором по теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК при министерстве науки и высшего образования РФ и 5 статей – в журналах, входящих в реферативную базу данных публикаций Web of

Science.

Значимость результатов для медицинской науки и практики. Создана База данных ДНК пациентов Сибирского федерального округа, перенесших ОНМК (1700 образцов). Впервые разработаны методические 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. Разработана методология исследований. Данный комплекс может применяться в клинической практике для оценки состояния микроциркуляции в конечностях при других (не неврологических) патологиях.

Общая характеристика диссертации. Диссертация Е.В.Ковалевой представляет собой законченный труд, в котором

полностью достигнута поставленная цель и решены задачи исследования. Диссертация оформлена в классическом стиле, соответствует требованиям ВАК и ГОСТ. Она изложена на 165 страницах машинописного текста, содержит введение, аналитический обзор литературы, описание материала и методов исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, а также заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Библиографический указатель включает 74 отечественных и 118 иностранных источников литературы. Диссертация содержит 33 таблицы и иллюстрирована 13 рисунками.

Объем диссертационного исследования и уровень методического обеспечения работы соответствуют поставленным задачам исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Полученные в диссертационном исследовании Е.В.Ковалевой результаты молекулярно-генетических анализов могут быть использованы для оценки риска развития ишемического инсульта. На основании данных исследований могут формироваться группы высокого риска. Для этой категории пациентов необходимо проведение полноценных профилактических мероприятий. Кроме того, крайне важно выявление носителей молекулярно-генетических предикторов среди родственников пациента, их дальнейшее наблюдение, семейное консультирование.

Данные молекулярно-генетических исследований должны учитываться при составлении программы профилактики ишемического инсульта, индивидуальных программ лечения и реабилитации после свершившихся острых нарушений кровообращения.

Разработанная методология исследования микроциркуляторного

русла на универсальном диагностическом комплексе может стать базисом для создания методических рекомендаций по инструментальному контролю результатов реабилитации.

Примененные в исследовании методы объективизации состояния пациента в зависимости от приборной базы медицинских учреждений могут быть использованы в неврологической практике специализированных стационаров при составлении индивидуальных комплексных программ реабилитации после ОНМК с учетом получаемых цифровых данных.

Новые научные данные и выводы диссертации целесообразно использовать в качестве лекционного материала, на практических занятиях со студентами лечебных и медико-биологических факультетов медицинских вузов, со слушателями циклов повышения квалификации, с аспирантами и научными сотрудниками.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

При изучении работы появились вопросы для обсуждения:

1. Имеет ли государственную регистрацию База данных пациентов Западно-Сибирского региона, перенесших ишемический инсульт?

2. Существуют ли действующие или планируемые проекты по интеграции созданных Баз данных по СФО в другие аналогичные исследовательские проекты РФ?

3. Является ли матричный охлаждаемый тепловизор, входящий в состав универсального диагностического комплекса, медицинским прибором с необходимыми разрешительными документами?

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, а именно – разработка новых критериев оценки риска возникновения ишемического инсульта в Западно-Сибирском регионе на основе молекулярно-генетических технологий, разработка методологии комплексной инструментальной оценки эффективности реабилитационных мероприятий после перенесенного ишемического инсульта.

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

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии, главный невролог Иркутской области

 Шпрах Владимир Викторович



Индекс, почтовый адрес места работы:

664049, г. Иркутск, м-н Юбилейный-100, каб. 208

тел. +7(3952) 46-53-26, факс +7(3952) 46-28-01,

сот. телефон 9-914-899-9062

E- mail: irkmapo@irk.ru

Подпись В.В.Шпраха заверяю

Ученый секретарь

 Г.Н.Ковальская



27 января 2020 г.