

Минздрав России

Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Сибирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава
России)

Московский тракт, д. 2, г. Томск,
634050

Телефон (3822) 53 04 23;

Факс (3822) 53 33 09

e-mail: office@ssmu.ru

http://www.ssmu.ru

ОКПО 01963539 ОГРН

1027000885251

ИНН 7018013613 КПП 701701001

Утверждаю

Ректор ФГБОУ ВО СибГМУ

Минздрава России

д-р мед. наук, профессор

О.С. Кобякова

2 декабря 2019



№ 11
На № _____ от _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы 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 диссертации

Диссертационная работа Ковалевой Е.В. посвящена глобальной проблеме острых нарушений мозгового кровообращения. По данным современных крупных международных исследований (STONE, Syst-Eur, NICS), в структуре сердечно-сосудистой патологии инсульта 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.

Попытки разобраться в патофизиологии инсульта, выявить звенья патогенеза, на которые можно повлиять на уровне проведения профилактических мероприятий и задействовать полученные данные во время реабилитации при уже свершившейся мозговой катастрофе, привели к получению большого массива фундаментальных и клинических знаний. Инсульт являет собой очень разнородный синдром, в его основе лежат разнообразные патологические состояния крупных и мелких сосудов, нарушения системного кровотока, текучести крови. Было 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. Это вызвало большой интерес к возможности использования молекулярно-генетических исследований для определения рисков возникновения инсультов. Был выявлен достаточно протяженный ряд генетических маркеров повышенного риска возникновения ишемического инсульта, однако фактически они ассоциированы с заболеваниями, течение которых осложняет инсульт, и его подтипами. Исходя из патофизиологических представлений об окислительном стрессе во время сосудистой катастрофы, актуально исследование генетических маркеров – полиморфных вариантов генов системы окислительного стресса.

Эти подходы к проблемам прогнозирования риска возникновения, особенностью течения инсульта, результатов реабилитации пациентов делают выбор темы диссертационного исследования Ковалевой Е.В. однозначно актуальным.

Второй аспект тематического решения диссертационной работы посвящен уже более подчеркнутым клиническим проблемам. В частности, при проведении лечебных и реабилитационных мероприятий, используемые подходы в рутинной оценке неврологического статуса, функций центральной и периферической нервной системы, не всегда позволяют объективизировать успехи или неудачи в ходе лечения и реабилитации пациента. Поиски решений возможности инструментальной оценки состояния пациента ведутся многими исследователями и практикующими врачами. Здесь же кроется проблема стандартизации исследований.

Таким образом, диссертационная работа Ковалевой Е.В. во всех отношениях актуальна.

Научная новизна и значимость для теории и практики

Автором в популяции Западно-Сибирского региона была впервые исследована частота встречаемости аллельных вариантов генов HIF1a, ApoE, MnSOD, GPX, BDNF, p22phox, были оценены этногенетические особенности их распределения в популяции Западно-Сибирского региона. Была оценена взаимосвязь риска развития ОНМК с полиморфизмами генов перекисного окисления липидов (ApoE, MnSOD, GPX, BDNF, p22phox). Сделаны обоснованные выводы об отсутствии статистически достоверной корреляции. Это позволило рекомендовать при практическом конструировании генетических панелей исключить указанные гены из обязательных молекулярно-генетических исследований для выявления риска возникновения ОНМК в регионе СФО. Неоспоримой научной новизной и важной значимостью для практики стали полученные автором результаты – было впервые показано достоверное повышение риска возникновения ишемического инсульта у носителей полиморфного аллеля T гена HIF1a C1772T в популяции СФО.

Были впервые проведены прецизионные одномоментные инструментальные исследования – дистантная матричная термография, инфракрасная плетизмография, лазерная флуометрия, пульсоксиметрия и электронейромиография. Комплексные исследования осуществили динамическую регистрацию состояния микроциркуляции в конечностях, что позволило выявить характерологические нарушения микроциркуляции (очаговые, диффузные, тотальные) в поражённых конечностях в остром и раннем реабилитационном периодах после перенесённого ишемического инсульта.

Автором исследования была проделана огромная практическая работа по созданию Базы данных ДНК пациентов Сибирского региона, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. База насчитывает 1700 образцов, полученных у пациентов амбулаторного и стационарного звена нескольких крупных центров и больниц региона. Прделанная работа не является завершённой – это важный этап создания исследовательской базы, которая может интегрироваться с другими исследовательскими данными, полученными в других городах и регионах России и зарубежных стран.

Полученные результаты позволили впервые разработать рекомендации по использованию молекулярно-генетической технологии для персонализированной ранней диагностики высокого риска развития ишемического инсульта. Это является практическим документом, данным в руки врачам-клиницистам.

Так же автор впервые создал практический инструмент – универсальный диагностический комплекс для одновременной динамической регистрации состояния микроциркуляции в конечностях с использованием дистантной матричной термографии, инфракрасной плетизмографии, лазерной флуометрии, 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.

Разработанная автором методология исследований позволяет экстраполировать данные подходы и в другие области клинической медицины. Так УДК может применяться в клинической практике для оценки состояния микроциркуляции в конечностях при других (не неврологических) патологиях, например при синдроме диабетической стопы. Это переводит практическую значимость на высокий уровень разработок.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Большой объем выполненной исследовательской работы создает достаточный базис для обоснованности научных положений, выносимых на защиту. Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом образцов клинического материала, использованием современных методов и методологических подходов для анализа полученных данных. Выводы, сформулированные в диссертации, соответствуют положениям, выносимым на защиту, и отражают ключевые результаты, полученные в диссертационном исследовании. Материалы диссертации были представлены на отечественных конференциях и конференциях с международным участием, опубликованы в 13 научных работах, из них - 5 статей опубликованы в журналах, входящих в реферативную базу данных публикаций Web of Science. Доминирующий личный вклад автора в

выполненном диссертационном исследовании не вызывает сомнений.

Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 165 страницах компьютерного текста, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, выводы, практические рекомендации и список цитируемой литературы (74 отечественных и 118 иностранных источников). Диссертация содержит 33 таблицы и 13 рисунков.

Глава «Обзор литературы» содержит основной материал по теме диссертационного исследования, освещает эпидемиологию инсульта в мире, России и регионах РФ. Конспективно изложены методы диагностики и лечения ишемического инсульта, сделан акцент на формировании новых направлений в неврологии, связанных с использованием принципов персонализированной медицины. Учитывая избранную тему исследования, отдельные подглавы обзора посвящены результатам молекулярно-генетических исследований, на основании которых были предприняты попытки оценки факторов риска в России и за рубежом, а так же современных методов реабилитации после перенесенного инсульта. Обзор несколько громоздок, но это можно понять, учитывая глобальность и разнонаправленность интересов автора обзора и поднимаемой проблематики.

Глава «Материалы и методы» написана в традиционной компоновке. Графически представлен дизайн исследования, дана его описательная часть. Характеристика групп пациентов достаточно показательна. Подробно описаны методы проведения неинвазивной комплексной инструментальной диагностики и реабилитационных мероприятий, приведены шкалы (в полном изложении, вероятно, достаточно было ссылок на методики) оценки неврологического статуса. Методика молекулярно-генетических исследований изложена детально. Указаны методы статистического анализа, применяемые в диссертационном исследовании.

В главе 3 изложены результаты молекулярно-генетического анализа ДНК пациентов Сибирского региона, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Оценена взаимосвязь риска развития ОНМК с полиморфизмами генов системы перекисного окисления липидов. Далее изучены коррелятивные связи частоты встречаемости полиморфизмов генов и особенностей течения реабилитационного периода у больных, перенесших

ишемический инсульт, в позднем восстановительном периоде.

В главе 4 автор излагает методологию осуществления новых подходов в медицинской функциональной диагностике на основе комплексной прецизионной регистрации температурного отклика с использованием тепловизоров нового поколения. Данные инструментальные подходы реализованы в составе универсального диагностического комплекса. Подробно, с использованием богатого иллюстративного материала, представлена структура УДК. Затем логично следует подглава, посвященная методологии балльной оценки динамики неврологического статуса и применения универсального диагностического комплекса в неврологической практике. Данная глава, безусловно, интересна практикующим неврологам.

Глава 5 представляет уже результаты применения УДК на практике – с целью инструментальной оценки эффективности реабилитационных мероприятий. Приводятся результаты лечения пациентов при использовании стандартной программы реабилитации и с учётом выявляемых микроциркуляторных нарушений путём применения разработанной программы диагностического поиска.

Завершает изложение достаточно большого объема полученного материала обсуждение, где делается акцент на том, что предлагаемые в диссертации подходы основаны на принципах персонализированной медицины и использование такой методологии существенно влияет на возможности улучшения результатов профилактики, диагностики и реабилитации пациентов после ишемического инсульта. Глава написана кратко, сжато, но убедительно.

Выводы соответствуют поставленным задачам исследования, написаны аргументированно. Практические рекомендации понятны и конкретны.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты работы, представленные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе кафедр медицинских вузов, занимающихся преподаванием нервных болезней, патологической физиологии, медицинской генетики. Полученные в диссертации результаты молекулярно-генетических исследований могут быть использованы для формирования генетических панелей для оценки риска возникновения ишемического инсульта. Так же профильные ЛПУ при наличии достаточной приборной базы могут использовать

алгоритмы оценки эффективности проводимых реабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших ишемический инсульт, изложенные в настоящем диссертационном исследовании.

Замечания к работе

Представленная работа не вызывает принципиальных замечаний по своему содержанию и оформлению. Автореферат содержит основные положения диссертации. Не умаляя значимость и качество проведенного исследования, считаем возможным задать следующие вопросы:

1. Считаете ли Вы достаточным делать на основании выявления носительства полиморфного аллеля T гена HIF1a C1772T вывод о высоком риске возникновения ишемического инсульта у носителей и предпринимать в связи с этим определенные профилактические мероприятия?
2. В составе универсального диагностического комплекса какие компоненты Вы считаете основными, обязательными, какими можно пренебречь для получения объективных результатов эффективности коррекции нарушений микроциркуляции в конечностях?
3. Чем объяснен Ваш исследовательский интерес именно к такому перечню изучаемых полиморфизмов генов?

Следует отметить, что заданные вопросы не являются принципиальными, а лишь демонстрируют практический интерес к полученным результатам.

Заключение

Диссертация 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», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 - нервные болезни, является законченным научным трудом, совокупность научных положений, разработанных в диссертации, можно квалифицировать как серьезное научное достижение, имеющее существенное значение для нервных болезней.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных

исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям Положения ВАК РФ «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Правительством РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор достойна присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 - нервные болезни.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, протокол заседания № 3 от «28» ноября 2019 года.

Заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России

д-р мед.наук, профессор



В.М. Алифирова

Алифирова Валентина Михайловна, д-р мед. наук (специальность:14.01.11 – нервные болезни), профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России); 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2, v_alifirova@mail.ru, тел. 89138500240

