

Отзыв официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, Котова Сергея Викторовича на диссертационную работу Шибилевой Мадины Уматгиреевны «Связь артериальной гипертензии и показателей артериального давления с полиморфизмом генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), химазы (*СМА1/В*) и альдостеронсинтазы (*СУР11В2*) в остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.11 – нервные болезни

Актуальность темы выполненной работы

Цереброваскулярная патология и, в частности, инсульт занимают одно из ведущих мест в структуре смертности и инвалидизации в Российской Федерации и в мире. Вследствие этого профилактика первичного и предупреждение повторного инсульта остаются одними из наиболее острых и изучаемых вопросов современной ангионеврологии. Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим фактором риска развития инсульта. Риск инсульта уменьшается на 30–40% при снижении систолического АД на 10–12 мм рт. ст. и диастолического АД на 5–6 мм рт. ст. В последние годы во многих популяциях мира активно ведется изучение генетических основ развития артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия представляет собой многофакторное полигенное заболевание, развивающееся как нарушение процессов адаптации человека к условиям окружающей среды вследствие генетически predetermined нарушений регуляции АД. Данная работа рассматривает связь полиморфизмов генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), химазы (*СМА1/В*) и альдостеронсинтазы (*СУР11В2*) с артериальной гипертензией и показателями артериального давления в остром периоде ишемического инсульта.

Достоверность и новизна результатов работы

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказывается достаточным объемом исследования,

использованием в работе адекватных поставленным целям современных методов исследования. Использованные методы статистического анализа материала соответствуют поставленным задачам исследования. Достоверность положений и выводов доказана результатами исследования. Выводы основаны на результатах проведенных исследований и вытекают из материалов диссертации.

Ценность для науки и практики диссертационной работы

Теоретическое значение работы состоит в том, что у больных в остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации, несмотря на достижение по результатам СМАД на фоне проведения стандартизированной антигипертензивной терапии оптимальных значений систолического и диастолического артериального давления, наблюдаются достоверно более высокие, чем в группе сравнения, показатели максимального систолического и диастолического АД и достоверно более высокая вариабельность систолического, диастолического и среднего артериального давления.

Выявлено ухудшение регуляции АД, нарастающее с тяжестью инсульта и с размерами ишемических очагов. Показано, что у больных ишемическим инсультом полушарной локализации, страдающих артериальной гипертензией, достоверно чаще, чем у больных группы сравнения также имеющих артериальную гипертензию, выявляются генотип М/М и аллель М гена ангиотензиногена (*AGT*) и генотип Т/Т и аллель Т гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*), биаллельные сочетания *ACE**D + *AGT**М и *AGT**М + *СМА1/В**А и триаллельное сочетание *ACE**D + *AGT**М + *СМА1/В**А. Эффект аллеля М и генотипа М/М гена *AGT* отмечается только у мужчин.

Практическое значение работы состоит в том, что для выявления нестабильности и вариабельности АД в первые дни инсульта предложено проведение СМАД с целью проведения дальнейшей коррекции антигипертензивной терапии.

Разработана тест-система для генотипирования аллелей (генотип М/М и аллель М гена ангиотензиногена (*AGT*) у мужчин и генотип Т/Т и аллель Т гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) у женщин и у мужчин, биаллельные сочетания *ACE**D + *AGT**М, *AGT**М + *СМА1/В**А, *ACE**D + *СМА1/В**А и *СМА1/В**А + *CYP11B2**Т и триаллельное сочетание *ACE**D + *AGT**М + *СМА1/В**А), предрасполагающих к повышенному риску ишемического инсульта.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация изложена на 176 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 55 таблицами. Библиографический указатель содержит 98 работ отечественных авторов и 195 зарубежных публикаций.

Во введении сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

В литературном обзоре содержатся современные представления об ишемическом инсульте, артериальной гипертензии, факторах риска инсульта. Рассмотрены генетические основы предрасположенности к АГ.

Подробно описаны полиморфизмы генов ренин-ангиотензиновой системы, принимающей непосредственное участие в регуляции АД.

Во второй главе представлена клиническая характеристика обследуемых, подробно изложена методология и методы исследования. Автором описаны основные шкалы и тесты, оценивающие степени тяжести инсульта и функционального восстановления, молекулярно-генетические методы исследования, оценка параметров суточного мониторирования АД, протокол МРТ-исследования и оценки МРТ-признаков ИИ в соответствии с современными международными критериями. Подробно рассмотрены

алгоритмы последующей обработки изображений, математической и статистической обработки полученных данных.

В третьей главе проведен анализ полученных данных. В результате исследования описаны клинические особенности течения ИИ. Проведён анализ параметров суточного мониторирования АД. Рассмотрена взаимосвязь тяжести инсульта и размеров ишемических очагов с нарушением регуляции АД. Приведен клинический пример с оценкой всех параметров и анализом полученных данных. Результаты работы подробно описаны и хорошо продемонстрированы в виде многочисленных таблиц.

В четвертой главе проведён анализ полиморфных вариантов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы *ACE*, *AGT*, *СМА1/В*, *СYP11В*. Изучено влияние полиморфизмов *ACE*ID*, *AGT*174T>M*, *СМА1/В*-1903A>G*, *СYP11В2*-344T>C* с наличием артериальной гипертензии и риском развития ишемического инсульта.

Выводы объективно и полноценно отражают фактический материал. Достоверность результатов подтверждается объемом обследованных пациентов, результатами комплексного клинического неврологического и инструментального обследования, оценкой данных таблиц и историй болезней пациентов, применением современных методов статистического анализа. Обоснованность научных выводов и положений не вызывает сомнений.

Полученные автором результаты и теоретические положения можно квалифицировать как решение актуальной научной задачи. Методическая часть работы соответствует специализации. Предлагаемые выводы полностью вытекают из данных исследования, соответствуют целям и задачам.

Сведения о полноте опубликованных результатов

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией для

существенное значение для неврологии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему выполненных исследований, достоверности полученных результатов диссертационная работа Шибилевой Мдины Уматгиреевны полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), а сама автор Шибилова Мадина Уматгиреевна достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Официальный оппонент

заведующий кафедрой неврологии ФУВ

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

доктор медицинских наук, профессор

Котов С.В.

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных

Котов С.В.

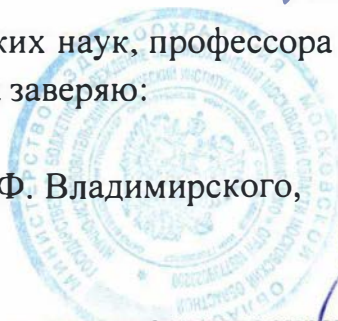
Подпись доктора медицинских наук, профессора

Котова Сергея Викторовича заверяю:

Ученый секретарь

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,

кандидат медицинских наук



Куликов Д.А.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

Адрес организации: 129110, г. Москва, ул. Щепкина 21/2, корпус 1,
«Административный» подъезд

тел.: +7 (495) 684-57-63, e-mail: moniki@monikiweb.ru

« 17 » 12 2019 г.