

**Отзыв официального оппонента доктора медицинских наук, профессора,  
Савина Алексея Алексеевича  
на диссертационную работу Шибилевой Мадины Уматгиреевны  
«Связь артериальной гипертензии и показателей артериального  
давления с полиморфизмом генов ангиотензин-превращающего  
фермента (ACE), ангиотензиногена (AGT), химазы (CMA1/B) и  
альдостеронсингазы (CYP11B2) 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**

Цереброваскулярные заболевания головного мозга являются одной из ведущих причин смертности и инвалидизации взрослого населения в развитых странах мира. Несмотря на улучшение профилактики церебральных инсультов и уменьшение смертности в острый период заболевания, увеличивается количество медленно прогрессирующих сосудистых заболеваний мозга. Одним из важнейших факторов риска развития инсульта является артериальная гипертония. Многочисленные эпидемиологические исследования подтверждают закономерную связь артериальной гипертонии (АГ) с возникновением инсульта. Комплексное изучение проблем АГ, в том числе молекулярно-генетической детерминированности ее сосудистых осложнений, позволит создать генетический профиль, определяющий степень цереброваскулярного риска болезни для каждого пациента, верифицировать новые критерии повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений, оптимизировать профилактику инсульта, снизить инвалидизацию и летальность при данной патологии.

Данная работа направлена на изучение влияния полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на риск развития артериальной гипертензии и на показатели артериального давления (АД) в остром периоде ишемического инсульта и на связь генетических полиморфизмов с развитием 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 в остром периоде ишемического инсульта отмечается нарушение механизмов регуляции АД, выявляемое только посредством суточного мониторинга артериального давления (СМАД) и не выявляемое при обычном измерении АД: более высокие показатели максимального систолического и диастолического АД и более высокая вариабельность систолического, диастолического и среднего АД. Выявлено ухудшение регуляции АД, нарастающее с тяжестью инсульта и с размерами ишемических очагов.

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 основные современные представления о церебральном инсульте, актуальности его изучения, факторах риска, основным из которых является артериальная гипертензия. Рассмотрены генетические основы предрасположенности к АГ. Подробно описаны полиморфизмы генов РААС системны, принимающей 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*, *СУР11В*. Изучено влияние полиморфизмов *ACE\*I/D*, *AGT\*174Т>М*, *СМА1/В\*-1903А>G*, *СУР11В2\*-344Т>С* с наличием артериальной гипертензии и риском развития ишемического инсульта.

Работа написана хорошим литературным языком, охватывает все аспекты изучаемой проблемы, свидетельствует о глубоком профессиональном знании автором анализируемой проблемы и полном овладении методологией научного исследования.

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 опубликования материалов диссертаций.

Основные положения диссертации доложены на научных конференциях кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, на IX Научно-практической конференции «Инновационные технологии в области неврологии и смежных специальностей» 30.10.2018 г.



## **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации М.У. Шибилевой соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний к содержанию работы и ее оформлению нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Шибилевой Мадины Уматгиреевны «Связь артериальной гипертензии и показателей артериального давления с полиморфизмом генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), химазы (*СМА1/В*) и абдостеронсинтазы (*СYP11В2*) в остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – нервные болезни, выполненная под руководством член-корр. РАН, д.м.н., профессора Мартынова М.Ю., является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – качественное улучшение антигипертензивной терапии в остром периоде инсульта, за счёт раннего выявления нарушений регуляции АД посредством СМАД. А также, улучшение диагностики ОНМК, за счёт разработанной тест-системы генетических полиморфизмов, предрасполагающих к развитию ишемического инсульта, что имеет существенное значение для клинической неврологии.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Шибилевой Мадины

