

Отзыв

официального оппонента д.м.н. профессора Голубева В.Л. на диссертационную работу Анастасии Сергеевны Гунченко “Факторы риска острой и хронической ишемии головного мозга (клинико-генетический анализ)”, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - нервные болезни.

Актуальность исследования

Инсульт, особенно ишемический (ИИ), остаётся в настоящее время одной из ведущих причин, убивающих и калечащих людей. Высокая частота инсульта и его неблагоприятных исходов свидетельствуют о том, что наши представления о его патогенезе всё ещё недостаточны для его более успешной профилактики, прогнозирования и лечения.

Последние достижения молекулярной биологии и медицины привели к пониманию того, что патогенез ишемического инсульта складывается из множества звеньев, значение которых не всегда до конца понятно, в силу чего они плохо поддаются управлению и контролю. К одному из таких звеньев относят генетическую предрасположенность к инсульту. Поэтому одной из актуальных современных задач считается выяснение индивидуальной генетической предрасположенности к ишемическому инсульту, к особенностям его патогенеза а также клинических проявлений и течения. В частности, большой интерес в этом ключе представляет изучение патогенеза подтипов ишемического инсульта. В настоящее время по данным многочисленных исследований и мета-анализов появилась возможность изучения генетических факторов риска, в том числе роли отдельных полиморфизмов генов, в развитии определенного подтипа ишемического инсульта. Это направление исследований открывает перспективу выявления новых потенциальных факторов риска развития инсульта по ишемическому типу, а также прогнозирования его тяжести и течения, что создаёт предпосылки для персонализированного подхода к его профилактике и более эффективной терапии. Автор данного исследования предлагает и осуществляет практический подход к поиску решения этой трудной проблемы, что и определяет очевидную актуальность предпринятого исследования.

Целью представленного диссертационного исследования явилось изучение вклада полиморфизма генов, кодирующих белки свертывающей системы крови, регуляции артериального давления, липопротеидного обмена, и генов, связанных с воспалительным ответом и эндотелиальной дисфункцией в развитие и прогнозе острой и хронической ишемии головного мозга (ХИМ).

Научная новизна заключается в том, что с помощью удачно выделенных автором клинических групп пациентов с ХИМ и адекватных методов анализа произведено всестороннее изучение взаимосвязи генетического полиморфизма 18 генов с модифицируемыми факторами риска развития ИИ. В результате выявлена роль генотипа T/T SNP83C>T в прогрессирующем течении АГ у пациентов с ХИМ. Выявлена ассоциация аллеля С гена GP1BA со степенью стенозирования брахиоцефальных артерий и развитием атеротромботического подтипа ИИ. Ассоциация аллеля D гена ACE с кардиоэмболическим подтипом ИИ.

Практическая значимость работы

Обнаруженные достоверные корреляции между полиморфизмами изучаемых генов FGB, F5, F7, F12, GP1BA, GPIIa, PAI-1, ACE, MTHFR, CYP11B2, PON1, PON2, NOS2, PDE4D, HIF1a, NOS3, LTA, ALOX5AP и важными клиническими проявлениями хронической ишемии мозга позволили определить новые потенциальные маркеры развития ишемического инсульта, как осложнения ХИМ. Выделены генетические ассоциации, которые могут быть положены в основу персонализированного диагностического алгоритма для выявления прогностических критериев предрасположенности к острой ишемии головного мозга, что существенно важно для осуществления первичной и вторичной профилактики ИИ.

Объем и содержания диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста, построена по классическому принципу и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, включающего характеристику пациентов, изложения методики исследования генотипа, оценки неврологических симптомов, оценки инструментальных методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Работа иллюстрирована 11 рисунками, 1 схемой и содержит 18 таблиц. Представлено 3 клинических примера. Список литературы, включает в себя 275 источник, из них - 77 отечественный и 196 зарубежных источников.

В аналитическом обзоре литературы освещены современные представления об эпидемиологии, этиологии и патогенезе острой и хронической ишемии головного мозга. Особенно подробно анализируется проблема генетических факторов риска, т.е. генетической предрасположенности к ишемическому инсульту. Подчеркивается недостаточная изученность взаимодействия отдельных ассоциаций полиморфизмов различных систем генов с модифицируемыми факторами риска у пациентов с ХИМ и у пациентов с ХИМ, осложнившейся

ишемическим инсультом. Обосновывается необходимость молекулярно-генетических исследований с опорой на тщательно отобранные клинические критерии.

Глава “Материалы и методы” посвящена характеристике пациентов и методов исследования. В данное исследование было включено 279 пациентов, из них 81 пациент с ХИМ и 178 пациентов с ХИМ, осложнившейся ишемическим инсультом, которые проходили лечение в региональном сосудистом центре ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова.

В работе использовались следующие методики: шкала оценки тяжести инсульта - NIHSS; шкала измерения когнитивных нарушений - MMSE; состояние стресса оценивалось по шкале Маклина. Стратификация патогенетического варианта ИИ осуществлялась в соответствии с критериями согласно классификации TOAST (1993). С целью уточнения характера и локализации ишемического очага применялась КТ головного мозга. Для уточнения патогенетического типа ишемического инсульта применялись ЭКГ, ЭХО – КГ, дуплексное сканирование магистральных артерий головы. Проведение генетических исследований одобрено Этическим комитетом РНИМУ им. Н.И.Пирогова и проведено на базе Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 6.0, позволяющую применить многомерный статистический метод, а также программу MDR.

Таким образом, и объём проведенных исследований, и их методическое оснащение вполне адекватны и достаточны для решения поставленных в работе задач.

В третьей главе излагаются основные результаты собственных исследований автора. В итоге диссертационного исследования было подтверждено взаимодополняющее влияние модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития ХИМ и ИИ, включая некоторые полиморфизмы генов, кодирующих белки системы регуляции артериального давления, свертывания крови, липопротеидного обмена, связанные с воспалительным ответом и эндотелиальной дисфункцией, у пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга. Таким образом была достигнута цель, заявленная в запланированном исследовании.

Было установлено, в частности, что частота встречаемости генотипа T/T SNP83C>T гена PDE4D (ОШ=6,22, ДИ=1,86-20,79, $p=0,01$) у пациентов с ХИМ на фоне артериальной гипертензии неуклонного прогрессирующего и кризового течения в сравнении с пациентами с медленным прогрессивным течением достоверно более высокая. Генотип T/T может выступать в качестве дополнительного фактора риска прогрессивного течения АГ в сочетании с ХИМ и атеросклеротическим поражением брахиоцефальных сосудов. При исследовании подгрупп пациентов с различной степенью стенозирования БЦА аллель С гена GP1BA чаще встречался в подгруппе пациентов с гемодинамически значимым стенозированием ВСА (24%) по сравнению с

подгруппой пациентов с гемодинамически незначимым стенозом (8%) (ОШ=3,385, 95% ДИ=1,118-10,248, $p=0,03$). Носительство аллеля С гена GP1BA можно рассматривать как дополнительный фактор риска развития ИИ у пациентов с выраженным стенозом БЦА. В ходе исследования выявлена статистически значимая корреляция между развитием кардиоэмболического патогенетического варианта ишемического инсульта и носительством аллеля D гена ACE (67% случаев по сравнению с подгруппой с атеротромботическим патогенетическим вариантом ИИ- 38%) (ОШ=3,333, 95% ДИ=1,174-9,464, $p=0,026$), который может являться дополнительным значимым фактором риска развития кардиоэмболического патогенетического варианта ИИ. Выявление полиморфизмов генов ACE, PDE4D, GP1BA является важным дополнительным фактором комплексной оценки развития ХИМ и ишемического инсульта для проведения более успешной первичной и вторичной профилактики инсульта.

Обоснованность и достоверность результатов

Использованные автором методы исследования отвечают поставленным задачам. Они обладают достаточной чувствительностью и специфичностью. Удачно выбранные группы, в том числе группы сравнения, репрезентативны и достаточны по объёму выборки. Достоверность полученных результатов обеспечена валидностью методов исследования и адекватными методами статистической обработки полученных результатов.

В главе «Обсуждение результатов» автор подводит основные итоги проведенного исследования и сопоставляет их с известными данными мировой литературы по этой проблеме.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным в работе задачам и в полной мере отражают результаты исследования. По теме диссертации опубликовано 5 научных работ в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ. В опубликованных работах и автореферате полностью изложены полученные результаты.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Гунченко Анастасии Сергеевны “Факторы риска острой и хронической ишемии головного мозга (клинико-генетический анализ)”, на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством д.м.н. Анисимовой Анастасии Вячеславовны, при участии научного консультанта д.б.н., профессора Наседкиной Татьяны Васильевны, и содержит новое решение актуальной научной задачи – выявление клинико-генетических маркеров прогрессивного течения ишемического инсульта у

пациентов с хронической ишемией головного мозга, позволяющих прогнозировать дальнейшее течение ишемического инсульта, что имеет существенное значение для специальности нервные болезни.

Таким образом, диссертационная работа Гунченко Анастасии Сергеевны соответствует требованиям п.9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности – 14.01.11 – нервные болезни.

Профессор кафедры нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет), д.м.н., профессор,

заслуженный работник высшей школы РФ



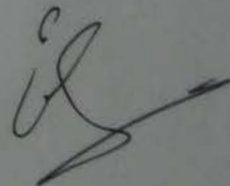
В.Л.Голубев

Голубев Валерий Леонидович, кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО

П МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет). Адрес: 119991,

г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1, 8(499) 160-50-19

Даю согласие на обработку и хранение персональных данных



Подпись, ученую степень, ученое звание профессора д.м.н.

Голубева Валерия Леонидовича заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет), д.м.н., профессор



О.Н.Воскресенская.

«23» ноября 2018