

Отзыв официального оппонента
д.м.н., профессора Алексея Алексеевича Савина 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

Ишемический инсульт относится к мультифакториальным заболеваниям и его развитие обусловлено взаимодействием модифицируемых и немодифицируемых факторов риска. Предикторами являются сочетание множества факторов риска, нередко с малой степенью их индивидуального проявления. Изучение причин развития различных патогенетических вариантов ишемического инсульта остается актуальным и в настоящее время. В современной ангионеврологии необходим дифференцированный подход к диагностике заболеваний, разработка персонифицированных алгоритмов лечения, а также первичной и вторичной профилактики ИИ с учетом тщательного анализа клинико-генетических особенностей каждого конкретного пациента. Изучение взаимодействия ассоциаций некоторых полиморфизмов генов, кодирующих белки системы регуляции артериального давления, свертывания крови, липопротеидного обмена, связанные с воспалительным ответом и эндотелиальной дисфункцией с модифицируемыми факторами риска является актуальным и обоснованным. Все вышесказанное делает настоящее исследование высоко актуальным.

Основной целью представленного диссертационного исследования явилось изучение вклада полиморфизма генов, кодирующих белки системы свертывания крови, регуляции артериального давления, липопротеидного обмена, и генов, связанных с воспалительным ответом и эндотелиальной дисфункцией в развитие и прогноз острой и хронической ишемии головного мозга.

Научная новизна исследования Произведен комплексный анализ взаимосвязи генетического полиморфизма 18 генов с предрасположенностью к развитию ишемического инсульта у больных, страдающих ХИМ, и у пациентов с ХИМ,

осложненной ишемическим инсультом. Выявлена роль ассоциации генотипа T/T SNP83C>T гена *PDE4D* в формировании прогрессивного течения АГ, а также повышенного риска развития осложнений ХИМ, ассоциация аллеля С гена *GP1BA* с наличием различной степени стенозирования брахиоцефальных артерий и развитием различных патогенетических вариантов ишемического инсульта, ассоциация аллеля D гена *ACE* с кардиоэмболическим патогенетическим вариантом развития ишемического инсульта.

Практическая значимость работы

Выявленные корреляции между полиморфизмами изучаемых генов *FGB*, *F5*, *F7*, *F12*, *GP1BA*, *GP1IIa*, *PAI-1*, *ACE*, *MTHFR*, *CYP11B2*, *PON1*, *PON2*, *NOS2*, *PDE4D*, *HIF1a*, *NOS3*, *LTA*, *ALOX5AP* и 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 ишемическому инсульту для осуществления первичной и вторичной профилактики.

Объем и содержания диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста, построена по классическому принципу и состоит из введения, обзора литературы, описания объема 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.

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 литературном обзоре подробно освещены современные представления о клинко-генетической предрасположенности к ишемическому инсульту. Подчеркивается недостаточная изученность взаимодействия ассоциаций полиморфизмов различных систем генов с модифицируемыми факторами риска у пациентов с ХИМ и у пациентов с ХИМ, осложнившейся ишемическим инсультом.

В главе “Материалы и методы” дана общая характеристика пациентов и методов исследования. В 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 ГKB № 1 им. Н.И. Пирогова.

В работе использовались следующие методики: для оценки степени неврологического дефицита применялась шкала тяжести инсульта NIHSS, степень когнитивных нарушений по шкале MMSE, оценивалось состояние стресса по шкале Маклина, стратификация патогенетического варианта ИИ в соответствии с критериями согласно классификации TOAST (1993). Для 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.

В диссертационном исследовании была подтверждена возможность уточнения характера течения сосудистого процесса и его прогноз на основании сочетания модифицированных и немодифицированных факторов риска, 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.

Было установлено, что у пациентов с ХИМ на фоне артериальной гипертензии неуклонного прогрессирующего и кризового течения в сравнении с пациентами с медленным прогрессивным течением выявлена более высокая частота встречаемости генотипа T/T SNP83C>T гена *PDE4D* (ОШ=6,22, ДИ=1,86-20,79, $p=0,01$). Генотип T/T может выступать в качестве дополнительного фактора риска прогрессивного течения АГ на фоне ХИМ и атеросклеротического поражения церебральных сосудов. В исследованных подгруппах 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. 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 дополнительным фактором комплексной оценки развития ХИМ и ишемического инсульта при проведении дифференцированной первичной и вторичной профилактики инсульта.

Выводы и практические рекомендации отражают ответы на вопросы, представленные в задачах 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, 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.

Официальный оппонент:

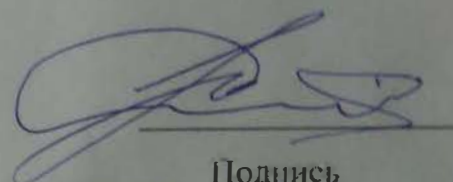
доктор медицинских наук профессор
кафедры нервных болезней
ФГБОУ ВО Московского Государственного
медико-стоматологического университета
имени А.И. Евдокимова МЗ РФ

Савин Алексей Алексеевич

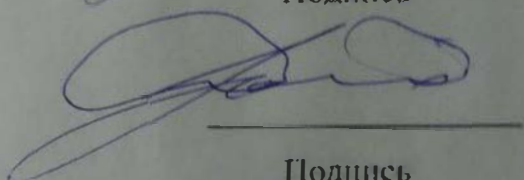
127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

8 (916) 538-35-09, stul-clinic@mail.ru

Даю согласие на обработку и хранение
персональных данных



Подпись



Подпись

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

Савина Алексея Алексеевича заверяю.

Васюк Юрий Александрович, ученый секретарь ФГБОУ ВО Московского
Государственного Медико-Стоматологического
Университета имени А.И. Евдокимова, д.м.н., профессор



Подпись

"20" ноября 2018 г.