

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора
по науке и международным
связям ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
д.м.н. профессор



Молочков А.В.

“26” декабря 2018 г.

Отзыв ведущей организации

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения
Московской области “Московский областной научно-
исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского” о научно
– практической значимости диссертации Гунченко Анастасии Сергеевны
“Факторы риска острой и хронической ишемии головного мозга”,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Актуальность темы выполненной работы

Сердечно - сосудистые заболевания занимают одну из ведущих причин смертности и инвалидизации в развитых странах. Несмотря на значительные достижения в области современной ангионеврологии, остается высокой заболеваемость ишемическим инсультом. Одним из наиболее важных вопросов остается изучение причин развития патогенетических вариантов ишемического инсульта. Современная концепция гетерогенности ишемического инсульта, предусматривает изучение различных звеньев патогенеза, приводящих к развитию острого нарушения мозгового кровообращения. В настоящее время одним из актуальных направлений является изучение роли молекулярно-генетических механизмов формирования предрасположенности к ишемическому инсульту с изучением генов-кандидатов, потенциально вносящих вклад в патогенез цереброваскулярных заболеваний. Результаты многочисленных исследований, а также крупных мета-анализов позволяют более достоверно составить

представление о генетических факторах риска, а также о роли отдельных полиморфизмов в развитии определенного подтипа ИИ. Дальнейшие исследования позволяют выявить новые потенциальные факторы риска развития инсульта, прогнозировать тяжесть и особенности клинических проявлений заболевания, характер течения, а также разработать основные принципы как своевременного дифференцированного лечения и первичной профилактики прогрессирования хронической ишемии мозга, так и осложнения: инсульта, деменции, сосудистого паркинсонизма. Целью 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.

Содержание работы

Структура диссертации традиционна: 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. Библиографический указатель включает в себя 275 источников, из них - 77 отечественный и 196 зарубежных источников. По построению, изложению материала, объёму работа Гунченко Анастасии Сергеевны полностью соответствует всем требованиям ВАК, предъявляемых к кандидатским диссертациям. Обследовано 279 больных, из них 81 пациент с ХИМ и 178 пациентов с ХИМ, осложнившейся ишемическим инсультом. Для уточнения характера, локализации и размеров сосудистого очага всем больным проводилась КТ головного мозга, при ишемическом инсульте для определения его патогенетического подтипа проводилось ультразвуковое сканирование магистральных артерий головы, стратификация патогенетического варианта ИИ в

соответствие с критериями согласно классификации TOAST, для оценки степени неврологического дефицита применялась шкала тяжести инсульта NIHSS, степень когнитивных нарушений по шкале MMSE, оценивалось состояние стресса по шкале Маклина. Проведение генетических исследований одобрено Этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова и проведено на базе Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН.

Результаты исследования подвергались статистической обработке. В результате исследования установлено, что сочетание 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 позволяет уточнить характер течения сосудистого процесса и его прогноз. У пациентов с ХИМ на фоне артериальной гипертензии неуклонно прогрессирующего и кризового течения в сравнении с пациентами с медленным прогрессивным течением выявлена более высокая частота встречаемости генотипа T/T SNP83C>T гена PDE4D. Генотип T/T может выступать в качестве дополнительного фактора риска прогрессивного течения АГ на фоне хронической ишемии мозга 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%). 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 группой с атеротромботическим патогенетическим вариантом ИИ -38%), 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.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Гунченко А.С. выполнена в соответствии с основными направлениями научных исследований ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Решение поставленных в работе задач позволит создать индивидуальные алгоритмы прогнозирования осложнений ХИМ, первичной и вторичной профилактики инсульта, применять в комплексной оценке развития различных патогенетических вариантов ИИ.

Цель исследования

Основной целью 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 прогнозе острой и хронической ишемии головного мозга.

Новизна исследования полученных результатов, выводов и рекомендаций

1. Впервые на основании четко выверенных клинических групп пациентов 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.
2. 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.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов в диссертации

Выявленные корреляции между полиморфизмами изучаемых генов *FGB*, *F5*, *F7*, *F12*, *GP1BA*, *GP1IIa*, *PAI-1*, *ACE*, *MTHFR*, *CYP11B2*, *PON1*, *PON2*, *NOS2*, *PDE4D*, *HIF1α*, *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 персонифицированного диагностического алгоритма для выявления прогностических критериев предрасположенности к ишемическому инсульту для осуществления первичной и вторичной профилактики.

Обоснованность и достоверность результатов

Обоснованность и достоверность основных положений диссертации определяется достаточным количеством больных, высокой информативностью использованных в работе методов исследования, статистической обработкой полученных данных. Результаты работы автора, его практические рекомендации внесли новые данные в практическую работу неврологов, а также используются при планировании последующих работ в рамках данной темы. При статистической обработке данных применены современные методы, адекватные поставленной цели и задачам, удовлетворяющие требованиям доказательной медицины. Таким образом, диссертация Гунченко А.С. является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ в журналах, рекомендованных ВАК РФ, в которых полностью отражены основные результаты и выводы исследования. Принципиальных замечаний к содержанию работы и ее оформлению нет.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке исследования, постановке задач, обосновании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно проведено неврологическое исследование и оценка состояния по неврологическим шкалам всех участников исследования. Лично проводилась обработка результатов КТ, генетического исследования, статистическая обработка материала.

Рекомендации по дальнейшему использованию полученных результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертационной работы могут быть использованы в практической работе неврологических отделений и отделений нейро-реанимации региональных сосудистых центров и первичных сосудистых отделений, при чтении курсантам – неврологам. Результаты исследования могут использоваться для дальнейших научных исследований в научно – исследовательских коллективах по актуальной проблеме современной неврологии, в учебном процессе для студентов, интернов, врачей (неврологов).

Недостатки работы

При рецензировании диссертационной работы Гунченко А.С. «Факторы риска острой и хронической ишемии головного мозга (клинико- генетический анализ)» существенных недостатков не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

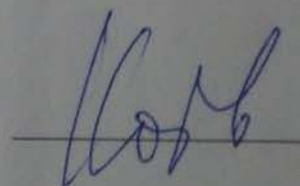
Диссертация Гунченко А.С. «Факторы риска острой и хронической ишемии головного мозга (клинико-генетический анализ)», выполненной под руководством доктора медицинских наук А.В. Анисимовой, с участием научного консультанта доктора биологических наук, профессора Т.В. Наседкиной, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи – разработка дополнительных прогностических клинико-генетических критериев

гемостаза течения ишемического инсульта после проведенной системной тромболитической терапии, что имеет существенное значение для неврологии.

По своей актуальности, научной повизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Гунченко А.С. "Факторы риска острой и хронической ишемии головного мозга (клинико - генетический анализ)" полностью соответствует требованиям пункта 9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановления правительства от 01.10.2018г. №1168), предъявляемым к Диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Гунченко Анастасия Сергеевна достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - первичные болезни.

●тзыв обсужден на совместной научной конференции сотрудников неврологического отделения, детского неврологического отделения и кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского" 25.12.2018 г., протокол № 24.

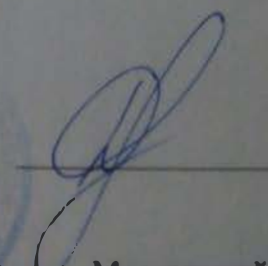
Руководитель неврологического отделения,
Заведующий кафедрой неврологии ФУВ
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук, профессор С.В. Котов



Подпись профессора Котова С. В. 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 им.
М.Ф. Владимирского", 129110, г. Москва, ул. Щенкина 61/2, корп. 10, Тел.: + 7
(495) 681-56-10; e-mail: moniki@monikiweb.ru