

УТВЕРЖДАЮ

Проректор
по учебной работе
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
д.м.н., профессор



А.Л. Заплатников

« 16 » 05 2019 г.

ОТЗЫВ

**ведущего учреждения – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
о научно-практической значимости диссертации
Кузнецовой Татьяны Юрьевны на тему «Модифицируемые и генетические факторы риска развития атеротромботического инсульта в различных популяциях Республики Мордовия»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни**

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистый континуум, включающий в себя инсульт, коронарную болезнь, артериальную гипертонию, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, – это ряд широко распространенных заболеваний многофакторной природы (Пузырев В.П. И др., 2009). В течение многих десятилетий они являются одной из самых важных медицинских и социальных проблем во всем мире, приводят к стойким нарушениям жизнедеятельности, наиболее часто являются причиной первичной инвалидности и смертности населения. Кроме того, в последние годы увеличивается распространенность данных заболеваний среди трудоспособного населения (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001; Скворцова В.И., 2004).

Чаще всего к смерти больного приводят острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Поэтому все

большее значение приобретает профилактика указанных заболеваний. Первичная профилактика инсульта в первую очередь включает в себя раннее выявление лиц с высоким риском развития заболевания и проведение им превентивного лечения, что позволяет снизить заболеваемость более чем на 50%. Однако, без понимания этиологических и патогенетических аспектов заболевания осуществление профилактических мероприятий невозможно (Парфенов В.А., Хасанова Д.Р., 2012), что и обуславливает необходимость проведения исследований, посвященных выявлению факторов риска развития ОНМК. Кроме того, в связи с интенсивным развитием молекулярной медицины в этом направлении в последние годы отмечается значительный прогресс (Скворцова В.И., 2004; Фоякин А.В., Гераскина Л.А., 2012).

Предрасположенность к развитию мультифакториальных заболеваний, в том числе и ишемического инсульта (ИИ), определяется комплексом генов, а точнее аллельными состояниями этих генов, которые не четко определяют возникновение заболевания, а выявляют риск его развития в сочетании с определенными внешними факторами, которые зачастую выступают триггерами патологического процесса. В последние годы было проведено большое количество исследований, посвященных пониманию роли генетических факторов в возникновении и патогенезе инсульта, выделены гены-кандидаты, способные определять предрасположенность к инульту, которые можно разделить на 5 основных групп – это гены системы гомеостаза, липидного и гомоцистеинного метаболизма, продукции оксида азота и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Однако этнические и популяционные особенности генетических профилей остаются неизученными, что определяет актуальность и своевременность работы Т.Ю. Кузнецовой.

Научная и практическая ценность диссертации

Научная и практическая ценность исследования Т.Ю. Кузнецовой и полученных ею результатов не вызывает сомнений. Она обусловлена

следующим: во-первых, впервые проведено комплексное сравнительное исследование клинического и генетического полиморфизма атеротромботического ИИ среди представителей коренных этносов, проживающих в национальном субъекте Российской Федерации, Республике Мордовия, – мордвы-эрзя.

При сравнительном анализе особенностей модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития заболевания значимые отличия получены в области вклада избыточной массы тела и курения у представителей эрзянской национальности в общую вероятность формирования ишемического нарушения мозгового кровообращения. Также установлено, что среди здоровых мужчин-эрзя преобладает сочетание 3 и более факторов риска развития заболевания, тогда как в мужской популяции русских чаще встречается лишь один фактор.

При проведении генеалогического исследования Т.Ю. Кузнецовой подтверждена значимость артериальной гипертензии как наиболее значимой патологии, способствующей манифестации инфаркта мозга как у мужчин, так и у женщин независимо от этнической принадлежности пациентов.

Диссертантом установлены ключевые проявления клинического полиморфизма ИИ в исследуемой популяции: среди представителей мордовского этноса в структуре моторных расстройств преобладают гемипарезы; координаторные расстройства чаще формируются у женщин-эрзя нарушения. При изучении частоты формирования речевых нарушений показано преобладание их развития у русских у мужчин, тогда как среди пациентов, принадлежащих к мордвы-эрзя, – у женщин. Также автором установлена сравнительно низкая частота поражения ЧМН у мужчин и женщин эрзянской этнической группы.

При анализе результатов лабораторно-инструментальных методов исследования впервые показаны этнические особенности кровотока по брахоцефальным сосудам, дислипидемии – у женщин эрзя она проявлялась преимущественно гиперхолестеринемией и повышением уровня ЛПОНП.

Также впервые установлено, что для представителей мордовского этноса характерен более низкий уровень триглицеридов.

Проведенный впервые анализ национальных особенностей носительства мутантных аллелей, а также гомо- и гетерозиготных генотипов полиморфизма leu33pro мутации гена GPIIa и glu298asp мутации гена eNOS, их содержащих, позволил установить накопление мутантных аллелей С гена тромбоцитарного рецептора фибриногена в гетерозиготных генотипах здоровых эрзя. Среди лиц, страдающих ИИ, вероятность выявления аллеля С гена GPIIa у мордвы-эрзя существенно выше, чем у русских. При анализе полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у мордвы-эрзя установлено гетерозиготное носительство генотипа G/T, имеющего неблагоприятное прогностическое значение.

Значимость полученных соискателем результатов для развития соответствующей отрасли науки

На основании проведенного исследования сформулированы положения региональной стратегии профилактики ишемического нарушения мозгового кровообращения с учетом национально обусловленных клинических и генетических характеристик заболевания.

Полученные результаты существенно дополнили современные представления об этнических и региональных закономерностях возникновения, развития и течения цереброваскулярной болезни вообще и ОНМК, в частности. Данное исследование показывает необходимость изучения национальных особенностей полиморфизма генов, что может влиять на течение цереброваскулярных заболеваний.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

1. Учитывая несомненную практическую значимость выполненного Кузнецовой Т.Ю. исследования, применение основных выводов и положений работы можно рекомендовать к внедрению в практическую деятельность

медицинских организаций, участвующих в оказании специализированной, в том числе высокотехнологичной, помощи лицам с нарушениями мозгового кровообращения.

2. Выявленные этнические закономерности клинического и генетического полиморфизма атеротромботического ишемического инсульта рекомендуется учитывать органами управления здравоохранения субъектов Российской Федерации с компактным проживанием популяций финно-угорских народов при разработке региональных программ профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения.

3. Научные положения работы рекомендуются к внедрению в научно-исследовательскую работу лабораторий и кафедр, специализирующихся на исследованиях патогенеза и клинической картины ИМЖ, и могут быть использованы при чтении лекций и проведении клинических практических занятий по соответствующим разделам учебной программы дисциплины «Неврология» и «Медицинская генетика» в медицинских ВУЗах России.

4. Результаты проведенного диссертантом исследования могут быть рекомендованы к использованию при разработке образовательных программ, факультативных курсов и написании учебных пособий и методических рекомендаций для аспирантов и докторантов, обучающихся по направлению подготовки «Клиническая медицина» и профилю «Нервные болезни», а также ординаторов медицинских и фармацевтических специальностей.

Замечания

Принципиальных замечаний по работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация Кузнецовой Татьяны Юрьевны является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи выявления этнических и популяционных закономерностей формирования ишемического нарушения мозгового кровообращения и разработка региональных стратегий профилактики

заболевания, имеющей существенное значение для неврологии, что соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. от 28.08.2017 №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Т.Ю. Кузнецова, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Кузнецовой Т.Ю. обсужден и утвержден на заседании кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии (протокол № 6 от « 13 » мар 2019 г.).

Левин Олег Семенович,
доктор медицинских наук (14.01.11),
профессор,
заведующий кафедрой неврологии с курсом
рефлексологии и мануальной терапии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Даю согласие на обработку моих персональных данных



Подпись доктора медицинских наук, профессора О.С. Левина удостоверяю.

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России



 Савченко Л.М.

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1
Тел. 8 (499) 252-21-04, e-mail: rmapo@rmapo.ru