

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора,
Хасановой Дины Рустемовны на диссертационную работу Хасановой Лианы
Темборовны на тему: «Генетические особенности церебрального инсульта у
кабардинцев и балкарцев», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
14.01.11 – нервные болезни**

Актуальность избранной темы

Актуальность диссертационной работы не вызывает сомнений, о ней свидетельствуют многочисленные публикации как в зарубежной, так и в отечественной литературе, посвященные генетическим особенностям инсульта в различных этнических группах.

Инсульт – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. Несмотря на обширные исследования, точная причина возникновения инсульта остается малоизученной. Накапливающиеся данные свидетельствуют о ключевой роли генетических факторов в патогенезе данного заболевания. Во-первых, ранее проведенные генетические исследования позволили обнаружить многочисленные аллели, связанные с повышением риска инсульта (как ишемического, так и геморрагического). Во-вторых, скрининг на предмет наиболее распространенных генетических факторов риска продемонстрировал свою рентабельность при прогнозировании индивидуального риска развития инсульта. В совокупности, имеющиеся данные указывают на важную роль генетической предрасположенности в распространенности и патогенезе инсульта. Основные затруднения вызывает выявление генетических факторов, лежащих в основе патогенеза заболевания. Как и в случае других сложных многофакторных заболеваний, до последнего времени для изучения использовался анализ ассоциации генов-кандидатов.

Проведены исследования генов-кандидатов, участвующих в реализации различных путей патогенеза инсульта, включая эндотелиальную функцию,

высвобождение оксида азота, ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, механизмы свертывания крови, гомеостаза и воспаления.

Существенный прогресс был достигнут в выявлении однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с риском инсульта. В то же время для создания прогностической модели такого сложного фенотипа как инсульт необходимо использовать многофакторный подход. Возможность прогнозировать инсульт в клинической практике позволит выявлять и консультировать лиц с высокой предрасположенностью к развитию заболевания. Кроме того, точная прогностическая модель может позволить выявить новые лекарственные мишени.

Таким образом, тема диссертационной работы Хасановой Л.Т. является интересной с теоретических и практических позиций и представляется весьма актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Полученные диссертантом данные базируются на достаточном клиническом материале, с применением комплекса современных методов исследования и проанализированы с помощью адекватных и корректных методов статистической обработки. Для достижения цели и решения поставленных задач автором проведено обследование 200 пациентов с острым инсультом, прошедших обследование и лечение ГБУЗ "Республиканская Клиническая Больница" Минздрава Кабардино-Балкарской Республики" с 2017 по 2018 гг., и 201 здорового добровольца

Проведенные исследования позволили диссертанту выделить основные клинические особенности пациентов в кабардино-балкарской популяции. Сравнительный анализ изучаемых полиморфных ДНК-маркеров продемонстрировал возможную роль изучаемых аллелей и генотипов в повышении риска развития инсульта.

Все научные положения диссертации, выводы и практические рекомендации достоверны, логичны и соответствуют полученным данным.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы, их достоверность обоснована результатами обработки материала с использованием современных методов математической статистики. Фактический материал, приведенный в диссертационной работе, полностью соответствует исследовательской базе данных и первичной медицинской документации.

Использованные автором клинико-лабораторные и генетические методы информативны и современны, а объем изучаемого материала достаточен для получения достоверных результатов. Научные положения и выводы диссертации логично вытекают из содержания диссертационной работы, базируются на достаточном клиническом материале, обоснованы и логичны. Работа выполнена на высоком методическом уровне.

Анализ положений, выносимых на защиту, представленных в диссертационной работе, показал, что последние отражают ключевые моменты научного исследования и полностью соответствуют цели и задачам работы. Научная новизна и значимость для науки и практики полученных результатов, выводов и практических рекомендаций несомненна.

Практические рекомендации являются значимой частью работы, в них ясно и конкретно изложены все основные положения исследования и они могут служить руководством для работы неврологических отделений практического здравоохранения.

Содержание и завершенность диссертации

Работа выполнена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Диссертация написана грамотным языком, материал хорошо иллюстрирован рисунками, таблицами, клиническими примерами, что существенно облегчает восприятие и понимание полноты проблемы, а также значимости полученных автором результатов. Статистические методы обработки данных, использованные в настоящей работе, современны и позволяют получить достоверные результаты, а также предложить практические рекомендации, которые полностью вытекают из результатов проведенного исследования.

Цель представленной диссертационной работы – поиск генетических маркеров риска развития церебрального инсульта в популяции кабардинцев и балкарцев. Пути ее реализации раскрыты в 3 задачах исследования.

«Введение» представлено в классическом виде и включает обоснование актуальности, цель и задачи исследования, научную и практическую значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» детально освещены современные данные о генетических факторах, повышающих риск развития как ишемического, так и геморрагического инсультов. Подробно изложены особенности генетических полиморфизмов, влияющих на особенности лечения и течения заболевания. Обобщив предыдущий опыт отечественных и зарубежных ученых, диссертант аргументировано обосновывает необходимость проведения настоящего исследования.

Во II главе работы «Общая характеристика больных и методы исследования» содержит подробную информацию о 200 пациентов с острым инсультом и 201 здоровом добровольце, включающую этническую принадлежность, демографические показатели, анализ сопутствующей патологии. Приведена подробная структура исследования, а также методы статистической обработки полученных результатов. Использованные методы современны, информативны, адекватны и соответствуют поставленным задачам.

В III главе «Клинические особенности пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом» приводятся основные характеристики групп пациентов и группы сравнения. Автор подробно анализирует коморбидные заболевания у обследованных групп. На основании проведенного анализа автор демонстрирует, что сахарный диабет и ожирение значимо чаще встречаются у пациентов с инсультом по сравнению со здоровыми добровольцами.

В следующей главе «Клинические особенности пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом» Л.Т. Хасанова приводит подробный анализ клинических особенностей пациентов в динамике (при поступлении, на 3-и, 7-е,

14-е сутки и при выписке). Также анализируется динамика неврологической симптоматики по шкалам NIHSS, модифицированной шкале Рэнкин и Бартел.

Глава «Особенности ДНК-маркеров в популяции кабардинцев и балкарцев» посвящена оценке изучаемых генетических полиморфных ДНК-маркеров. Автор провел сравнительный анализ полиморфных ДНК-маркеров у лиц группы сравнения в кабардинской и балкарской популяции, который показал отсутствие различий в изучаемых вариантах генотипов и аллелей, в результате чего в последующих главах пациенты анализировались как единая кабардино-балкарская выборка. Далее Л.Т. Хасанова провела сравнительный анализ полиморфных ДНК-маркеров у пациентов и лиц групп сравнения. Кроме того, проанализированы баллы по оцениваемым шкалам с разными генотипами гена FGB.

Клинический пример представляет собой детальное описание истории болезни пациентки с носительством полиморфизма генов тромбофилии.

В заключительной главе диссертант последовательно обобщает и анализирует полученные результаты в сравнении с данными, опубликованными отечественными и зарубежными авторами.

Выводы в количестве 5 достоверны и обоснованы, логично вытекают из результатов исследования. Заключение и выводы, сделанные автором, соответствуют поставленным задачам. Содержание автореферата полностью отражает сущность проведенной работы. Основные результаты диссертации отражены в научной печати.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

Заключение

Таким образом, по объему изучаемого материала, используемым современным методам исследования, научной новизне и практической значимости диссертация Хасановой Лианы Темборовны на тему: «Генетические особенности церебрального инсульта у кабардинцев и балкарцев» является законченной работой, в которой на основании выполненных автором

исследований и разработок осуществлено решение научной задачи – поиску генетических маркеров риска развития инсульта в популяции кабардинцев и балкарцев, имеющей важное значение для неврологии. Диссертация соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
 профессор кафедры неврологии и нейрохирургии
 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный
 медицинский университет»
 Минздрава России.

Хасанова Дина Рустемовна



Подпись

Хасанова Д.Р.

_____ заверяю.

Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ
 ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
 д.м.н. И.Г. Мустафин

« 30 » _____ 2017 г.

Российская Федерация, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49.

телефон/факс 8-(8432)-36-06-52; Dhasanova@mail.ru; http://kgmu.kcn.ru