



**Отзыв ведущей организации
государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской
области «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского» о научно-
практической значимости диссертационной работы Раскуражева Антона
Алексеевича «Асимптомные стенозы внутренних сонных артерий:
биомаркеры атерогенеза», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные
болезни**

Актуальность темы выполненной работы

Атеросклероз – сложная, многокомпонентная патология, системный характер которой обуславливает чрезвычайную вариабельность клинической картины заболевания. Социальная значимость осложнений этого состояния (в т.ч., ишемического инсульта и инфаркта миокарда) определяет необходимость поиска путей раннего выявления пациентов группы высокого риска по развитию острых сосудистых событий. Наиболее выигрышным представляется определение показателей, характеризующих течение атеросклеротического процесса, так называемых «биомаркеров». Последние могут быть представлены как биологическими молекулами, отражающими то или иное звено атерогенеза (эндотелиальная дисфункция, нарушения липидного обмена, воспалительная реакция, патология гемореологии и гемостаза), так и различными генетическими альтерациями, ассоциированными с проатерогенными эффектами.

В качестве одной из наиболее интенсивно исследуемых популяций в последние три десятилетия выступают пациенты с так называемыми

«асимптомными» стенозами брахиоцефальных артерий (БЦА). К ним (по разным литературным данным и в соответствии с различными исследованиями) относятся сужения просвета сонных артерий атеросклеротического генеза умеренной и выраженной степеней у больных, не имеющих в анамнезе указания на перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения в бассейне ипсилатеральной сонной артерии. Указанная когорта представляет интерес и как модель атеросклероза БЦА в целом, и как потенциальный «кандидат» на эффективные первичные профилактические мероприятия в отношении развития острых церебральных эпизодов.

Содержание работы

Целью представленной диссертационной работы стала оценка клинических, биохимических и молекулярно-генетических биомаркеров атеросклеротического процесса у пациентов с «асимптомными» стенозами сонных артерий. Исходя из поставленной цели, был сформулирован ряд задач:

1. Изучить клиническую картину (в частности, когнитивные изменения) у больных с «асимптомными» стенозами сонных артерий;
2. Провести анализ содержания биохимических и гемостазиологических маркеров атеросклеротического процесса в крови больных;
3. Выявить распространенность однонуклеотидных полиморфизмов в генах-кандидатах атеросклеротического процесса;
4. Оценить корреляцию между клиническими проявлениями у пациентов с «асимптомным» каротидным стенозом и выявленными изменениями со стороны биохимических и генетических маркеров.

Для выполнения указанного исследования автором был привлечен клинический материал данных обследования 117 пациентов с «асимптомными» стенозам внутренних сонных артерий и 105 пациентов без каротидного атеросклероза (105 человек), а также результаты биохимического и молекулярно-генетического обследования.

Исследованные биомаркеры были выбраны исходя из тщательного анализа отечественных и мировых научных публикаций. Оценивалось состояние эндотелиальной функции (оксид азота и метаболиты, асимметричный диметиларгинин), обмена жировой ткани (адипонектин), системы гемостаза (тканевой активатор плазминогена, ингибитор активатора плазминогена-1). Большую часть работы составила и молекулярно-генетическое тестирование, в ходе которого были проанализированы определенные однонуклеотидные полиморфизмы в генах-кандидатах атеросклеротического процесса.

Работа изложена на 141 странице; построена по «классическому» принципу и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований (приводится в 5 подглавах), обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 22 рисунками и содержит 22 таблицы. Библиографический указатель включает в себя 235 источников, из них – 13 отечественных, 212 зарубежных и 10 собственных публикаций.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Раскуражева А.А. выполнена в соответствии с планом научных исследований 1-го неврологического отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» в рамках научной темы № 0120.1054152. Решение поставленных в работе задач позволит персонифицировать и раннюю диагностику каротидного атеросклероза и, в соответствии с этим, обеспечить более раннюю таргетную коррекцию выявленных нарушений.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Впервые на основе комплексного исследования молекулярно-генетических маркеров атеросклероза проанализирована их взаимосвязь со степенью прогрессирования атеросклеротического процесса в системе

внутренней сонной артерии. Уточнена предикторная роль ряда проатерогенных (ингибитор активатора плазминогена-1 [PAI-1], NO_3^- , NO_2^- , асимметричный диметиларгинин [АДМА]) и антиатерогенных (адипонектин, оксид азота [NO], тканевой активатор плазминогена [t-PA]) биомаркеров, а также определены основные этиопатогенетические корреляции между ними.

Впервые у лиц с «асимптомным» течением атеросклероза проведена оценка полиморфизма генетических альтераций в генах-кандидатах атеросклеротического процесса. Определены основные проатерогенные (ген MTHFR) и антиатерогенные (ген SELP) мутации, а также их ассоциации (гены PAI-1 и MTHFR), активно влияющие на течение атеросклеротического процесса.

У пациентов с «асимптомным» течением каротидного атеросклероза определен атеросклероз-зависимый биомаркерный статус (биохимические, гемостазиологические и генетические факторы). Определены референтные значения для каждого из изученных биомаркеров. Предложена шкала оценки биомаркеров атерогенеза для прогнозирования риска прогрессирования сосудистого поражения.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов в диссертации

Выявлен комплекс биохимических, гемостазиологических и молекулярно-генетических маркеров, ассоциированный с наибольшей степенью прогрессирования атеросклеротического процесса в системе внутренних сонных артерий.

Для ранней диагностики каротидного атеросклероза и с целью прогноза риска развития ассоциированных состояний предложена панель наиболее актуальных атеросклероз-чувствительных биомаркеров (включающих как проатерогенные, так и антиатерогенные).

В рамках превентивных мероприятий по сохранению перфузии головного мозга при атеросклерозе БЦА обоснована необходимость клинической оценки когнитивной функции даже у «асимптомных» пациентов.

Полученные результаты могут лечь в основу скрининговых исследований в различных популяциях.

Обоснованность и достоверность результатов

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений диссертационной работы Раскуражева А.А. не вызывает сомнений. Результаты работы автора, его практические рекомендации внесли новые данные в практическую работу неврологов, а также уже используются для оптимизации текущих и при планировании последующих работ в рамках данной темы. Автор лично принимал участие в 4-х конференциях с докладами, по данным исследования опубликованы печатные работы.

Достоверность полученных результатов обеспечивается применением современных высокотехнологичных диагностических и исследовательских методик, позволяющих объективно оценить биомаркерную отягощенность пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий.

При статистической обработке данных применены современные методы, адекватные поставленной цели и задачам, удовлетворяющие требованиям доказательной медицины.

Таким образом, диссертация Раскуражева А.А. является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 3 публикации в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ, в которых полностью отражены основные результаты и выводы исследования. Подана патентная заявка на изобретение №2015124791 от 24.06.2015.

Принципиальных замечаний к содержанию работы и ее оформлению нет.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, постановке задач, в обосновании выводов и практических рекомендаций. Автором проанализированы основные отечественные и

зарубежные источники литературы. Самостоятельно проведены обследование и лечение больных с цереброваскулярной патологией, первичная лабораторная обработка образцов крови пациентов. Аналитическая и статистическая обработка, обобщение полученных данных выполнены непосредственно автором.

Рекомендации по дальнейшему использованию полученных в работе результатов и выводов

Результаты и выводы диссертационной работы могут использоваться в работе амбулаторной и стационарной неврологической службы для ранней диагностики атеросклероза брахиоцефальных артерий и определения соответствующей терапевтической тактики.

Результаты работы Раскуражева А.А. могут использоваться для дальнейших научных исследований в научно-исследовательских коллективах по актуальной проблеме современной неврологии, в учебном процессе для студентов, интернов, врачей (неврологов, нейрохирургов, организаторов здравоохранения).

Недостатки работы

При рецензировании диссертационной работы Раскуражева А.А. «Асимптомные стенозы внутренних сонных артерий: биомаркеры атерогенеза» существенных недостатков не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Раскуражева А.А. «Асимптомные стенозы внутренних сонных артерий: биомаркеры атерогенеза», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора М.М. Танашян, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи – ранняя диагностика каротидного атеросклероза на основании выявленных биомаркеров, что имеет существенное значение для неврологии.

По методическому уровню, научной новизне, практической значимости, актуальности полученных результатов диссертация Раскуражева А.А. «Асимптомные стенозы внутренних сонных артерий: биомаркеры атерогенеза» соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Раскуражев Антон Алексеевич заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Отзыв обсужден и утвержден на научной конференции сотрудников неврологического отделения, детского неврологического отделения и кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» 08 сентября 2015 г., протокол № 18.

Котов Сергей Вик
заведующий кафе
руководитель нев
ГБУЗ МО МОНИ
доктор медицинск
129110, г. Москва,
Тел.: +7(495) 681-5
Даю согласие на с
обработку и хране

Подпись Котова С
Куликов Дмитрий
Ученый секретари
ГБУЗ МО МОНИ
кандидат медици