

**Отзыв официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Савина Алексея Алексеевича на диссертационную работу Раскуражева
Антонна Алексеевича «Асимптомные стенозы внутренних сонных
артерий: биомаркеры атерогенеза», представленную на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11
– нервные болезни**

Актуальность темы

Сосудистые заболевания головного мозга сложны и чрезвычайно разнообразны, однако их фундаментальные этиологические факторы представлены несколькими патологическими состояниями, основным из которых является атеросклероз. Системный характер этого процесса обуславливает не только полиморфизм клинических проявлений, но и вовлечение большого числа патобиохимических реакций, определяющих течение и развитие заболевания в каждом конкретном случае. Выявление биомаркеров атеросклероза, позволяющих говорить о риске его прогрессирования, ассоциированном с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения, представляется важной не только прикладной клинической, но и фундаментальной медицинской задачей.

Особый интерес в отношении идентификации разного рода маркеров атеросклероза представляет группа пациентов с выраженными изменениями на уровне брахиоцефальных артерий, у которых по тем или иным причинам прогрессирование этого состояния не сопровождалось клиническими проявлениями инсульта – так называемые «асимптомные» формы атеросклероза сонных артерий. Своевременная коррекция выявленных изменений у этой категории больных может значительно снизить риск развития острых ишемических поражений головного мозга. Стоит отметить, что ни один показатель, рассматриваемый в качестве биомаркера, на сегодняшний день не обладает достаточной специфичностью и

чувствительностью в отношении риска этой патологии. В этой связи наиболее оптимальным можно считать исследование комплекса различных параметров (биохимических, молекулярно-генетических) для более адекватного предикторного анализа.

Основной целью представленного диссертационного исследования является оценка клинических, биохимических и молекулярно-генетических биомаркеров атеросклеротического процесса у пациентов с «асимптомными» стенозами сонных артерий.

Научная новизна

Впервые проанализирована взаимосвязь комплекса молекулярно-генетических маркеров атеросклероза со степенью прогрессирования атеросклеротического процесса в системе внутренней сонной артерии, в том числе уточнена 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 как факторов, определяющих течение атеросклероза. Проведена оценка основных клинических и патогенетических корреляций исследованных биомаркеров, в том числе, определено негативное влияния ряда параметров (повышение концентрации АДМА, наличие метаболического синдрома) на когнитивную дисфункцию.

Впервые проведен анализ полиморфизма однонуклеотидных полиморфизмов в генах-кандидатах атеросклеротического процесса у лиц с «асимптомным» течением атеросклероза. К факторам, значимо влияющим на течение атеросклеротического процесса, отнесены проатерогенные (ген MTHFR) и антиатерогенные (ген SELP) мутации, а также ассоциации нескольких мутаций (гены PAI-1 и MTHFR).

У пациентов с «асимптомным» течением каротидного атеросклероза впервые определен атеросклероз-зависимый биомаркерный статус

(биохимические, гемостазиологические и генетические факторы). Проанализированы и определены референтные значения для каждого из изученных биомаркеров. Предложена шкала оценки биомаркеров атерогенеза с целью прогнозирования риска развития и прогрессирования сосудистого поражения.

Практическая и теоретическая значимость работы

Результаты проведенного исследования подтверждают высокую предиктивную значимость комплекса биохимических, гемостазиологических и молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с атеросклерозом в системе внутренних сонных артерий. Идентифицированные этиологические и патогенетические корреляции между биомаркерами могут лечь в основу дальнейших фундаментальных и клинических исследований. Предложена панель наиболее специфичных атеросклероз-чувствительных биомаркеров (включающих как проатерогенные, так и антиатерогенные) для ранней, доклинической диагностики атеросклероза брахиоцефальных артерий.

В работе обосновывается необходимость клинической оценки когнитивной функции даже у «асимптомных» пациентов для наиболее раннего и своевременного назначения превентивных мероприятий. Полученные результаты, как ожидается, могут стать фундаментом для проведения скрининговых исследований в различных популяциях.

Объем и содержание диссертации.

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.

Литературный обзор свидетельствует о достаточно глубокой оценке автором наиболее современных публикаций по тематике проекта.

В главе «Материалы и методы» описана характеристика обследованных лиц и методов исследования. Обследовано 117 человек с «асимптомными» стенозами сонных артерий, а также 105 человек без ультразвуковых признаков атеросклероза брахиоцефальных артерий.

В работе применялись следующие методики: комплекс неврологического, нейропсихологического исследований, ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных сосудов головы, биохимические методы исследования (гемореология, гемостаз, липидный обмен, эндотелиальная функция), а также молекулярно-генетическое тестирование с применением метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Статистическая обработка результатов проводилась с применением программ Microsoft Excel, а также пакета компьютерных прикладных программ Statistica, версия 10.0.

В 3-й главе приводятся результаты исследования. Описывается неврологический, когнитивный и соматический статус обследованных. Далее дается детальный анализ каждого биомаркера, а также приводятся данные корреляционного анализа. В отдельной подглаве описаны результаты молекулярно-генетического исследования, рассматриваются ассоциации значимых мутаций в исследуемых генах. Глава завершается описанием разработанной автором оригинальной балльной рейтинговой шкалы для оценки биомаркерного статуса пациентов с каротидным атеросклерозом.

Работа завершается обсуждением полученных результатов; выводами, в которых отражена основная суть диссертации, и практическими рекомендациями.

В результате исследования установлено, что «асимптомный» атеросклеротический стеноз внутренних сонных артерий является весьма условным понятием, так как в большом числе случаев сопровождается

неврологической симптоматикой, наиболее важным проявлением которой являются когнитивные нарушения.

Выявленные когнитивные нарушения ассоциированы также с дисбалансом в NO-зависимой функции эндотелия (высокие значения асимметричного диметиларгинина наряду с истощением NO-обмена).

Продемонстрировано, что изменения содержания исследованных биомаркеров могут отражать как анти- так и проатерогенные влияния. По предложенной автором шкале биомаркеров атерогенеза определяются значимые различия в зависимости от наличия атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий.

Идентифицировано, что ряд генетических факторов (в том числе, мутации в генах PAI-1 и MTHFR) являются биомаркерами каротидного атеросклероза, а ассоциации этих генетических альтераций более чувствительны в этом отношении.

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 работе нет.

Общее заключение

Диссертация Раскуражева А.А. «Асимптомные стенозы внутренних сонных артерий: биомаркеры атерогенеза», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора М.М. Танащян, является научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи – доклиническая диагностика атеросклероза брахиоцефальных артерий на основании комплекса биохимических и молекулярно-генетических 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 присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Раскуражев Антон Алексеевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент:

Савин Алексей Алексеевич
доктор медицинских наук,
профессор кафедры нервных
лечебного факультета ГБОУ
Московского государственного
медико-стоматологического у
имени А.И. Евдокимова МЗ Р
127473, г. Москва, ул. Делега
8 (916) 538-35-09, stul-clinic@

Даю согласие на сбор, обрабо
персональных данных

Подпись, ученую степень, уч
Алексеевича заверяю.

Васюк Юрий Александрович
А.И. Евдокимова МЗ РФ, д.м

« 14 » 09 20 15 г