

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Дамулина Игоря Владимировича на диссертационную работу Раскуражева Антона 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 выполненной работы

В настоящее время смертность от сердечно-сосудистых заболеваний занимает ведущее место среди причин летальности. Особую значимость в связи со значительной распространенностью эта проблема имеет для нашей страны. Несмотря на то, что за последние десятилетия в связи с внедрением в клиническую практику новых методов исследования многие аспекты возникновения и течения нарушений мозгового кровообращения изучались и изучаются достаточно интенсивно, некоторые вопросы остаются еще нерешенными. В частности, различные звенья патогенеза, лежащие в основе развития ишемического инсульта, изучены недостаточно. Атеросклероз как одна из ведущих причин развития цереброваскулярной патологии является объектом интенсивных фундаментальных и клинических исследований. Раскрытие новых, потенциально значимых этиопатогенетических аспектов развития этой патологии поможет проводить более эффективную индивидуализированную терапию и существенно улучшить прогноз. Особый интерес представляет ранняя диагностика атеросклероза с целью проведения превентивных мероприятий, направленных на снижение прогрессирования патологического процесса. При этом одним из наиболее перспективных направлений является определение «биомаркеров» атеросклероза – как пути быстрого и индивидуализированного воздействия на механизмы развития этих изменений.

Значимым для клинических исследований с этой позиции является изучение патологических изменений у изначально «асимптомных» пациентов с выраженными атеросклеротическими изменениями брахиоцефальных артерий – в качестве некой модели каротидного атеросклероза. При этом упомянутые биомаркеры – довольно широкое понятие, которое может включать не только биохимические показатели, но и весь спектр объективно измеряемых характеристик пациента, в частности,

наследственную отягощенность в виде совокупности однонуклеотидных полиморфизмов в генах-кандидатах атеросклероза.

Все выше сказанное определяет несомненную ценность представленного исследования, которое направлено на решение проблемы оценки клинических, биохимических и молекулярно-генетических биомаркеров атеросклеротического процесса у пациентов с «асимптомными» стенозами сонных артерий. Учитывая поставленную цель и значимость научных и практических задач, решаемых в диссертации, данное научное исследование является актуальным.

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

Объем проведенного исследования, его дизайн и методология вполне адекватны и достаточны для заявленной цели работы. Достаточное число наблюдений, комплексная оценка большого числа признаков делают репрезентативным проведенное исследование.

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне, четко сформулирована цель и задачи, разработан и реализован оригинальный дизайн исследования, с применением адекватных методов, достаточным количеством наблюдений, тщательным статистическим анализом, что свидетельствует об обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Достоверность и новизна научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором впервые на основе комплексного исследования молекулярно-генетических маркеров атеросклероза проанализирована их взаимосвязь со степенью прогрессирования атеросклеротического процесса в системе внутренней сонной артерии, в том числе уточнена роль ряда проатерогенных и антиатерогенных биомаркеров как факторов, определяющих развитие атеросклероза. Установлены основные этиопатогенетические корреляции между выявленными маркерами, а также определена их роль в нарастании степени клинических нарушений.

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

влияющими на течение атеросклеротического процесса. У пациентов с «асимптомным» течением каротидного атеросклероза определен атеросклероз-зависимый биомаркерный статус (биохимические, гемостазиологические и генетические факторы). Для каждого из изученных биомаркеров впервые установлены нормативные значения. Предложена шкала оценки биомаркеров атерогенеза для прогнозирования риска прогрессирования сосудистого поражения.

Ценность диссертационной работы для науки и практики

Результаты проведенного исследования подтверждают высокую прогностическую значимость комплекса биохимических, гемостазиологических и молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с атеросклерозом в системе внутренних сонных артерий. Выявленные этиопатогенетические корреляции между биомаркерами могут лечь в основу дальнейших фундаментальных и клинических исследований. Предложен набор наиболее актуальных атеросклероз-чувствительных биомаркеров (включающих как проатерогенные, так и антиатерогенные) для ранней диагностики атеросклероза брахиоцефальных артерий.

В работе приводится обоснование необходимости клинической оценки когнитивных функций даже у «асимптомных» пациентов с целью наиболее раннего назначения превентивных мероприятий. Полученные результаты могут лечь в основу скрининговых исследований в различных популяциях.

Оценка содержания работы и ее завершенность

Объем и структура диссертации полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 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 235 источников, из них – 13 отечественных, 212 зарубежных и 10 собственных публикаций.

Во Введении отражено общее состояние проблемы, которой посвящена диссертационная работа, указаны цель и задачи исследования, определена ее научная новизна и практическая значимость, что обосновывает необходимость проведения данного исследования, а также приведены основные положения, выносимые на защиту.

Содержание обзора литературы показывает, что автором детально изучены и систематизированы работы, посвященные различным аспектам изучаемой проблемы. Обзор литературы стилистически выверен и читается с большим интересом.

Во второй главе представлены основные методы исследования пациентов, принципы статистической обработки полученных данных, общая характеристика обследованных больных. 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, нейровизуализационного исследований, ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных сосудов головы, биохимические методы исследования (гемореология, гемостаз, липидный обмен, эндотелиальная функция), а также молекулярно-генетическое тестирование. Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета компьютерных прикладных программ Statistica, v. 10.0.

В 3-й главе приводятся результаты исследования. В частности, описывается неврологический и соматический статус обследованных пациентов, указывается на наличие у больных с «асимптомными» стенозами когнитивной дисфункции различной степени выраженности. Далее приводятся данные по каждому из исследованных биомаркеров и оцениваются их корреляции. Также описываются результаты молекулярно-генетического исследования, рассматриваются ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов. Глава завершается описанием разработанной автором оригинальной балльной рейтинговой шкалы для оценки биомаркерного статуса пациентов с каротидным атеросклерозом.

Результаты исследования представлены в полном объеме, отражают суть работы, наглядно иллюстрированы диаграммами и рисунками. Работа завершается обсуждением полученных результатов; выводами, в которых отражена основная суть диссертации.

В результате исследования было установлено, что понятие «асимптомного» атеросклеротического стеноза внутренних сонных артерий является весьма условным, поскольку сопровождается неврологической симптоматикой, из которой особо выделены когнитивные нарушения. Развитие когнитивной дисфункции ассоциировано также с дисбалансом в NO-зависимой функции эндотелия.

Показано, что разнонаправленные изменения исследованных биомаркеров могут отражать как анти- так и проатерогенные влияния. При оценке пациентов с

«асимптомным» каротидным атеросклерозом по предложенной автором шкале биомаркеров атерогенеза определяются значимые различия в биомаркерной отягощенности в зависимости от наличия атеросклеротического процесса в брахиоцефальных артериях. Установлено, что ряд генетических факторов являются биомаркерами каротидного атеросклероза, причем их ассоциации оказывает больший проатерогенный эффект.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы и логично вытекают из результатов собственных исследований автора и полностью отражают суть поставленных задач. Замечаний по оформлению диссертации нет.

Замечания

Следует остановиться на замечаниях, возникших при ознакомлении с работой.

1. Излишне обобщенно выглядят выносимые автором положения на защиту (№1 и №2).
2. Досадным упущением выглядит недостаточное использование автором результатов нейровизуализационных методов исследования.

Высказанные замечания не носят принципиального характера и не снижают ценности проведенной автором работы.

Принципиальных замечаний к выполненной работе нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность темы, научная новизна, практическая значимость, основные результаты и их обсуждение, выводы, практические рекомендации.

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.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Раскуражева Антона Алексеевича «Асимптомные стенозы внутренних сонных артерий: биомаркеры атерогенеза», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором

исследований содержится новое решение актуальной задачи – ранней диагностики каротидного атеросклероза на основании определения целого ряда 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 всем требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор – Раскуражев Антон Алексеевич – заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент
профессор кафедры неврологии
и нейрохирургии лечебного
Первого МГМУ им. И.И. Сеченова
доктор медицинских наук

Рабочий адрес: Москва
e-mail – damulin@mmascience.ru

Даю согласие на сбор, обработку
персональных данных

Подпись, ученую степень,
Владимировича заверяю.

Воскресенская Ольга Николаевна
Первого МГМУ им. И.М.Сеченова
д.м.н., профессор

«14» 09 2015 г.