

## ОТЗЫВ

**официального оппонента Машина Виктора Владимировича,  
доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой  
неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации Федерального  
государственного бюджетного образовательного учреждения высшего  
образования «Ульяновский государственный университет»  
на диссертационную работу Чугуновой Саргыланы Афанасьевны на тему  
«Комплексный клинический, эпидемиологический и генетический анализ  
геморрагического инсульта в различных этнических группах», представленной  
на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности  
3.1.24. Неврология**

### **Актуальность темы диссертации**

В настоящее время проблема геморрагического инсульта остается актуальной из-за сохраняющегося высокого уровня заболеваемости, летальности и инвалидизации, что обуславливает необходимость в поиске новых подходов к профилактике заболевания. В эпидемиологических исследованиях показано, что заболеваемость внутримозговыми и субарахноидальными кровоизлияниями существенно отличается между странами. Распределение подтипов инсульта различается в зависимости от расы и этнической подгруппы, причины данного явления не получили еще полного объяснения. Вместе с тем, многие авторы отмечают, что исследований по изучению эпидемиологии инсульта в мультиэтнических популяциях недостаточно.

Исследование факторов предрасположенности к геморрагическому инульту в различных этнических группах, включая модифицируемые и генетические факторы, может иметь большое значение для понимания патогенетических механизмов заболевания, а также для выработки новых стратегий профилактики. Следует отметить, что на сегодняшний день неоднозначно трактуются сведения о влиянии показателей липидного профиля

крови на риск развития внутримозговых гематом и субарахноидальных кровоизлияний.

Исходя из предположения, что факторы, обусловленные этнической принадлежностью, могут оказывать воздействие на патогенез заболевания и, соответственно, влиять на клиническую картину, актуальным является исследование клинических особенностей внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний у представителей различных этнических групп, проживающих в одном регионе с одинаковыми климатическими, социально-экономическими условиями.

Таким образом, актуальность темы диссертационного исследования несомненна. Установление особенностей эпидемиологии, клинических проявлений, распределения модифицируемых факторов риска, генетических предикторов геморрагического инсульта может способствовать разработке эффективных методов персонализированной профилактики заболевания в различных расово-этнических группах.

### **Научная новизна, обоснованность и достоверность результатов исследования, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе подробно исследованы различные аспекты геморрагического инсульта и выявлены этнические особенности клинического течения, эпидемиологии и факторов риска заболевания. Помимо этого, автором предложен алгоритм формирования групп повышенного риска геморрагического инсульта с учетом этнической принадлежности.

Исследование позволило установить особенности эпидемиологии инсульта в мультиэтнической популяции, выявить отличительные характеристики распространенности внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний в различных этнических группах. Установлено, что существуют различия в

распространенности модифицируемых факторов риска инсульта среди пациентов азиатской и европеоидной рас.

Доказано наличие ассоциации показателей липидного спектра с риском развития внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний.

Впервые установлены этнические особенности локализации аневризм головного мозга. Определены особенности клинического течения и исходов внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний у пациентов азиатской и европеоидной рас.

Выявлена ассоциация носительства полиморфизма гена *AGTR1* с риском развития субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва аневризм головного мозга. Также установлены различия в частотах носительства генотипов полиморфизмов генов *VKORC1* и *CYP2C9*, влияющих на риск геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии, среди представителей европеоидной и азиатской рас.

Выводы и научные положения, представленные в работе, сформулированы четко и соответствуют результатам и задачам исследования.

Обоснованность полученных результатов, научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, подтверждаются достаточным объемом выборки, включающей 3456 пациентов, подробным описанием методов и результатов исследования, применением адекватных методов статистического анализа. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, представляются хорошо обоснованными, основаны как на логике ранее проведенных опубликованных исследований, так и на результатах собственного исследования.

### **Значимость полученных результатов исследования для науки и практики**

Результаты диссертационного исследования свидетельствуют о значимом влиянии фактора этнической принадлежности на предрасположенность к

геморрагическому инсульту. Установленные особенности эпидемиологии инсульта позволят органам здравоохранения оптимизировать планирование видов и объема специализированной помощи, в том числе нейрохирургического лечения, в регионах с мультиэтническим населением, принимая во внимание бóльшую долю геморрагического инсульта среди представителей азиатской расы по сравнению с европеоидной расой.

Установленные различия в распространенности модифицируемых факторов риска среди пациентов с геморрагическим инсультом, принадлежащих к различным этническим группам, позволяют предположить, что у представителей европеоидной расы вклад модифицируемых факторов в патогенез заболевания более значителен по сравнению с азиатской расой. Это позволит сформировать программы профилактики заболевания, ориентированные на разные этнические группы населения.

При изучении показателей липидного профиля установлено, что с повышенным риском внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний ассоциированы низкий уровень общего холестерина крови и липопротеинов высокой плотности, а также высокий уровень триглицеридов и липопротеинов низкой плотности. Полученные данные свидетельствуют о вовлеченности липидного спектра в патогенез геморрагического инсульта. Данное обстоятельство необходимо принимать во внимание при назначении гиполипидемической терапии для профилактики инсульта.

Установленные в ходе диссертационного исследования данные о большой распространенности аневризм головного мозга среди пациентов с инсультом азиатской расы, предрасположенность к развитию аневризм средней мозговой артерии, позволяют допустить, что в данной этнической группе преобладающее влияние на патогенез заболевания имеют генетически обусловленные факторы.

Полученные в результате диссертационного исследования данные по ассоциации носительства генетических вариантов полиморфизма A1166C гена *AGTR1* возможно использовать для скрининговых исследований среди

родственников пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями для формирования групп повышенного риска заболевания и динамического наблюдения, для определения показаний для проведения малоинвазивных методов диагностики аномалий сосудов головного мозга.

Установленные данные об особенностях носительства вариантов полиморфизмов генов *CYP2C9* и *VCORC1* возможно использовать для профилактики геморрагического инсульта, ассоциированного с проведением антикоагулянтной терапии, у представителей азиатской и европеоидной рас.

Результаты диссертационного исследования позволили создать алгоритм персонафицированного прогноза риска развития геморрагического инсульта с учетом фактора этнической принадлежности.

### **Оценка содержания диссертации**

Оформление и последовательность изложения материала диссертации отвечают требованиям ВАК. Диссертационная работа Чугуновой С.А. изложена на 403 страницах машинописного текста, содержит 79 таблиц и 50 рисунков. Диссертация состоит из следующих традиционных разделов: оглавление, введение, обзор литературы, материал и методология исследования, шесть глав результатов исследования, обсуждение результатов и заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных сокращений, список литературы. Библиографический указатель содержит 154 отечественных источников и 262 зарубежных источников литературы.

Во введении отражена актуальность проблемы, определены цель и задачи, поставленные для достижения цели исследования.

Первая глава содержит обзор литературы, который включает современные данные по изучаемой проблеме. Представленный обзор литературы имеет достаточный объем и отражает осведомленность автора по различным направлениям темы исследования.

Во второй главе подробно описаны методология и методы исследования, характеристики клинического материала, методы статистического анализа. Для

эпидемиологического исследования применялся метод территориально-популяционного регистра с включением 2314 случаев церебрального инсульта. Для исследования клинических особенностей геморрагического инсульта проведено обследование в группе из 1732 пациентов. Изучение возможной ассоциации показателей липидного спектра крови с риском геморрагического инсульта и молекулярно-генетические исследования проведены методом «случай-контроль». Подробно описаны методы статистической обработки результатов исследования, которые включали параметрические и непараметрические методы сравнения переменных, определение силы ассоциаций в значениях отношения шансов с 95%-ным доверительным интервалом, логистический регрессионный анализ, ROC-анализ, методы описательной статистики.

Детальному описанию результатов собственного исследования посвящены с третьей по восьмую главы диссертационной работы.

Третья глава представляет результаты исследования эпидемиологии инсульта в мультиэтнической популяции города Якутска. Показаны данные территориально-популяционного регистра инсульта, включающие показатели заболеваемости первичным и повторным инсультом, смертности и летальности от внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний, ишемического инсульта, а также инсульта, не уточненного как инфаркт или кровоизлияние. Доказано наличие этнических особенностей, заключающееся в большей распространенности внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний среди пациентов с инсультом азиатской расы по сравнению с пациентами европеоидной расы, более раннем возрасте заболевания внутримозговыми гематомами среди коренных этносов Якутии.

В четвертой главе описаны результаты изучения распространенности модифицируемых факторов риска инсульта по данным территориально-популяционного регистра, которые подтвердили наличие этнических различий в частотах таких факторов как фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда в

анамнезе и другие заболевания сердца, имевших большую распространенность среди представителей европеоидной расы в сравнении с азиатской расой. В данной главе также обосновано наличие взаимосвязи показателей липидного спектра с риском геморрагического инсульта. Подтверждено наличие повышенных показателей липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, более низких показателей липопротеинов высокой плотности и общего холестерина сыворотки у пациентов с внутримозговыми и субарахноидальными кровоизлияниями в сравнении со здоровыми лицами.

В пятой главе обосновано наличие этнических особенностей в этиологии геморрагического инсульта. Показано, что у пациентов азиатской расы более распространены аневризмы головного мозга, в то время как частоты болезни мойя-мойя, артерио-венозных мальформаций, кавернозных ангиом не имеют различий между этническими группами. Далее в пятой главе описываются особенности клинической картины внутримозговых кровоизлияний в зависимости от пола и этнической принадлежности. Выявлены различия в объеме и локализации гематом между мужчинами и женщинами. Доказано наличие этнических особенностей в клиническом течении заболевания, заключающиеся в том, что у пациентов азиатской расы объем супратенториальных гематом меньше, чаще диагностируются гематомы латеральной локализации в сравнении с пациентами европеоидной расы. Приведены результаты логистического регрессионного анализа для определения прогноза летального исхода и неблагоприятного функционального исхода внутримозговых кровоизлияний в различных этнических группах.

Шестая глава посвящена результатам исследования клинических особенностей субарахноидальных кровоизлияний при разрыве аневризм головного мозга. Установлены значимые различия в локализации аневризм в зависимости от пола. Доказано наличие этнических особенностей в локализации аневризм головного мозга. Среди европеоидной расы у пациентов мужского пола в большинстве случаев диагностировались аневризмы передней мозговой и

передней соединительной артерий, а у пациентов женского пола наиболее распространенной локализацией была внутренняя сонная артерия. Среди пациентов азиатской расы наиболее частой локализацией аневризм была средняя мозговая артерия у мужчин и женщин. Также приведены данные морфологических характеристик разорвавшихся и неразорвавшихся аневризм головного мозга. Также описаны результаты логистического регрессионного анализа для определения прогноза летального и неблагоприятного функционального исходов субарахноидального кровоизлияния у пациентов азиатской и европеоидной рас.

В седьмой главе приведены результаты молекулярно-генетического исследования возможной ассоциации с риском субарахноидальных кровоизлияний на фоне разрыва аневризм головного мозга носительства пяти однонуклеотидных полиморфизмов четырех генов систем регуляции артериального давления, пролиферации гладкомышечных клеток и сосудистого тонуса. Показано наличие различий в частоте носительства аллелей, а также генотипов полиморфизма A1166C гена *AGTR1* между группой пациентов и группой сравнения.

В восьмой главе приведены результаты молекулярно-генетического исследования, доказывающие наличие этнических особенностей в распределении частот носительства мутантных аллелей генов *CYP2C9* и *VKORC1*, влияющих на метаболизм антикоагулянтных препаратов, между пациентами азиатской и европеоидной рас.

В обсуждении полученных в ходе исследования данных кратко и емко изложены основные результаты проведенной работы, показано их сравнение с данными современной литературы.

Выводы логично вытекают из содержания диссертации, обоснованы и полностью соответствуют поставленным целям и задачам научной работы.

Практические рекомендации сформулированы четко и понятно, что позволяет применять их в практической деятельности.



## **Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах**

По материалам диссертации подготовлено 69 публикаций, из них 24 статьи в рецензируемых журналах и изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

## **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации Чугуновой Саргыланы Афанасьевны соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов, выводов и практических рекомендаций.

## **Замечания**

Принципиальные замечания по диссертационной работе Чугуновой Саргыланы Афанасьевны отсутствуют.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертационная работа Чугуновой Саргыланы Афанасьевны «Комплексный клинический, эпидемиологический и генетический анализ геморрагического инсульта в различных этнических группах», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы по уточнению клинико-эпидемиологических особенностей и генетических детерминант развития геморрагического инсульта в различных этнических группах, имеющей важное значение для развития неврологии.

Диссертация Чугуновой Саргыланы Афанасьевны полностью соответствует требованиям согласно п.9 «Положения о присуждении ученых

степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления от 25.01.2024), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.24 Неврология.

Отзыв направляется в Диссертационный совет 24.1.186.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»

### Официальный оппонент

доктор медицинских наук (3.1.24 Неврология), профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»

Машин В.В.

Даю согласие на сбор, обработку и хранение моих данных.

Машин В.В.

Подпись доктора медицинских наук \_\_\_\_\_ ра Машина Виктора Владимировича

«ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»  
канд. пед. наук, доцент \_\_\_\_\_ г»

Литвинко О.А.

09.09.2024



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

432017, Российская Федерация, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, дом 42.

Тел: 8 (8422) 41-20-88

Официальный сайт: <https://ulsu.ru/ru>, E-mail: [contact@ulsu.ru](mailto:contact@ulsu.ru)