

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**Соловьевой Эллы Юрьевны, доктора медицинских наук, доцента,  
заведующей кафедрой неврологии факультета дополнительного  
профессионального образования института непрерывного образования и  
профессионального развития Федерального государственного  
автономного образовательного учреждения высшего образования  
«Российский национальный исследовательский медицинский  
университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации**

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**

Геморрагический инсульт является полиэтиологическим заболеванием, характеризующимся широким распространением и тяжестью клинических проявлений. Во многих эпидемиологических исследованиях показано, что заболеваемость геморрагическим инсультом зависит от возрастных и гендерных факторов, а также существенно варьирует в различных странах. В некоторых популяциях заболеваемость внутримозговыми гематомами и субарахноидальными кровоизлияниями значительно выше, чем в других регионах мира. В качестве объяснения данного явления предполагают влияние таких факторов как климатогеографические и экономические условия, качество оказания медицинской помощи в стране, возрастной состав населения, особенности питания и образа жизни, характерные для определенных популяций. Установленные значимые различия в заболеваемости геморрагическим инсультом между странами являются

предметом многочисленных исследований, тем не менее многими авторами подчеркивается, что они не могут быть в полной мере объяснены известными к настоящему времени факторами.

Изучение распространенности факторов риска инсульта и особенностей клинической картины геморрагического инсульта в различных этнических группах представляет значительный интерес для многих исследователей, так как предоставляет ценную информацию не только для разработки стратегий профилактики и лечения инсульта в различных популяциях, но и способствуют пониманию патогенетических механизмов развития инсульта. Имеющиеся на сегодняшний день данные неоднозначно трактуют взаимосвязь показателей липидного спектра крови и риска развития внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний.

Генетическая предрасположенность к развитию геморрагического инсульта изучена в исследованиях по ассоциации генов-кандидатов ренин-ангиотензин альдостероновой системы, липидного метаболизма, коагуляции, фактора активации тромбоцитов, воспаления. Исследования генетической предрасположенности к геморрагическому инсульту необходимо проводить с тщательным учетом расово-этнической принадлежности пациентов. Данное положение подтверждено результатами исследований, в которых установлены значимые различия в частотах распределения аллельных вариантов генов, кодирующих компоненты систем гемостаза, липидного метаболизма и регуляции артериального давления между представителями различных рас.

Результаты исследований по генетической предрасположенности к развитию аневризм головного мозга свидетельствуют о том, что в патогенез заболевания могут быть вовлечены продукты множества генов. Это свидетельствует о сложном механизме патогенеза церебральных аневризм, развитие которых зависит от взаимодействия модифицируемых факторов и генетических детерминант. По мнению многих авторов, требуются исследования в полном спектре популяций, с изучением того, как

определенные генетические варианты взаимосвязаны с риском развития заболевания.

Риск геморрагических осложнений лечения антитромботическими препаратами должен учитывать расово-этнические особенности. Опубликованы сведения о том, что эффективность и соотношение «пользы и риска» антитромботической терапии отличаются у представителей восточноазиатских и западных популяций. Показано, что распространенность носительства мутантных аллелей генов *CYP2C9* и *VKORC1*, ассоциированных с риском геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии, отличается между расами. При этом в пределах одной расы между разными этническими группами также установлены различия в распространенности аллелей данных генов. Соответственно, исследователи подчеркивают необходимость репликации и валидации данных результатов во многих независимых когортах.

Таким образом, актуальной является тема диссертационного исследования, имеющая целью комплексное изучение эпидемиологических, клинических, молекулярно-генетических аспектов геморрагического инсульта в различных этнических группах.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА, ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ, ВЫВОДОВ И ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ**

В рамках представленной диссертационной работы впервые в Российской Федерации проведена комплексная оценка эпидемиологических, клинических, молекулярно-генетических параметров геморрагического инсульта в двух многочисленных этнических группах, проживающих на одной территории. Результаты диссертационного исследования позволили обосновать концепцию о различиях в предрасположенности к геморрагическому инульту у представителей азиатской и европеоидной рас.

Доказано, что геморрагические формы острых нарушений мозгового кровообращения более распространены среди пациентов с инсультом азиатской расы в сравнении с пациентами европеоидной расы. Установлены различия в распространенности модифицируемых факторов инсульта среди пациентов различных этнических групп. Кроме того, в диссертационном исследовании доказано, что показатели липидного профиля сыворотки крови влияют на риск развития геморрагического инсульта.

Автором впервые продемонстрировано, что существуют этнические особенности в локализации аневризм головного мозга. Показано, что субарахноидальные кровоизлияния более распространены среди пациентов азиатской расы в сравнении с европеоидной расой. Результаты исследования позволили выделить различия в клинических проявлениях внутримозговых кровоизлияний у представителей европеоидной и азиатской рас.

Впервые показано, что носительство определенных вариантов полиморфизма A1166C гена *AGTR1* ассоциировано с риском субарахноидальных кровоизлияний. Выявлены этнические особенности в распространенности носительства вариантов генов *VKORC1* и *CYP2C9*, влияющих на риск геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной терапии.

Обоснованность и достоверность положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, подкрепляются тем фактом, что они являются результатом применения современных методов исследования, а также достаточным объемом выборки (3456 пациентов с инсультом и 737 лиц групп сравнения). Автором подробно изложена процедура формирования групп обследуемых, их демографические, клинические характеристики. В работе были использованы адекватные методы статистической обработки данных, что позволило сделать обоснованные выводы и сформулировать соответствующие практические рекомендации.

Достоверность полученных результатов работы не вызывает сомнений. Представленные выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам исследования, являются логичным итогом результатов работы, не противоречат ранее полученным результатам российских и зарубежных исследователей по данной проблеме, более того, существенно углубляют и расширяют их.

Основные результаты диссертации Чугуновой С.А. были доложены в виде устных и постерных докладов на российских и зарубежных конференциях, опубликованы в 24 печатных работах в научных изданиях из списка рецензируемых журналов, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

## **СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация представлена на 403 листах машинописного текста, построена по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, описания методологии и методов исследования, 6 глав результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений.

Введение содержит описание актуальности проблемы, степени разработанности темы, цель и задачи исследования, а также основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы основан на анализе 154 работ отечественных и 262 работ зарубежных авторов. В литературном обзоре освещены современные представления об эпидемиологии, патогенезе и факторах риска, клинической картине, генетических аспектах предрасположенности к внутримозговым и субарахноидальным кровоизлияниям.

Во второй главе, описывающей методологию и методы исследования, подробно описан алгоритм отбора пациентов в исследование, детально

описаны методы исследования, примененные в диссертационной работе, а также методы статистической обработки данных.

В третьей, четвертой, пятой, шестой, седьмой и восьмой главах автор представляет результаты собственных исследований. Информация изложена последовательно, научным языком, рассуждения диссертанта логичны.

В третьей главе автором представлены результаты эпидемиологического исследования, проведенного методом территориально-популяционного регистра, включившего 2314 случаев инсульта. Установлены особенности эпидемиологии внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний в зависимости от пола и возраста. Выявлены различия в распространенности геморрагического инсульта среди пациентов европеоидной и азиатской рас.

В четвертой главе приведен сравнительный анализ частоты встречаемости модифицируемых факторов риска инсульта среди пациентов различных этнических групп. Также данная глава содержит результаты исследования показателей липидного профиля сыворотки крови в группе пациентов с геморрагическим инсультом молодого и среднего возраста и в группе сопоставления, состоящей из здоровых лиц.

В пятой главе показано, что доля кровоизлияний при разрыве аневризм головного мозга в общей структуре геморрагического инсульта статистически значимо выше у представителей азиатской расы по сравнению с европеоидной расой. Также в данной главе изложено описание исследования клинических особенностей внутримозговых кровоизлияний, проведенного в группе из 1155 пациентов. Проведен подробный сравнительный анализ клинических параметров заболевания в зависимости от пола, этнической принадлежности. Выявлены этнические различия в локализации и объеме гематом. С применением метода логистической регрессии проанализирована модель для прогноза исхода заболевания у пациентов азиатской и европеоидной рас.

Шестая глава содержит результаты исследования клинических особенностей субарахноидальных кровоизлияний в группе из 446 пациентов.

Выявлены этнические различия в локализации аневризм, заключающиеся в том, что у мужчин европеоидной расы чаще диагностируются аневризмы передней мозговой артерии и передней соединительной артерии, у женщин наиболее частой локализацией аневризм является внутренняя сонная артерия, в то время как у мужчин и у женщин коренных этносов Якутии наиболее частой локализацией аневризм является средняя мозговая артерия. Показано, что у женщин коренных этносов доля аневризм средней мозговой артерии значимо больше, чем у женщин европеоидной расы. Проведен сравнительный анализ параметров разорвавшихся и неразорвавшихся аневризм головного мозга. Представлена модель для прогноза летального и неблагоприятного функционального исходов заболевания в различных этнических группах.

В седьмой главе описаны результаты исследования методом «случай-контроль» возможной ассоциации носительства пяти однонуклеотидных полиморфизмов четырех генов, а именно Gln12Ter гена *AMPD1* (rs146422068), Thr715Pro гена *SELP* (rs6133), A1166C гена *AGTR1* (rs5186), Thr174Met и Met235Thr гена *AGT* (rs4762 и rs699, соответственно), I/D полиморфизма гена *ACE* (rs4646994) с риском субарахноидального кровоизлияния среди лиц азиатской расы. Показано, что частота носительства аллеля С и генотипа АС полиморфизма A1166C гена *AGTR1* статистически значимо выше в группе пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями по сопоставлению с группой сравнения.

В восьмой главе при исследовании генетических факторов риска геморрагических осложнений, обусловленных антикоагулянтной терапией, установлено, что у пациентов коренных этносов азиатской расы по сравнению с пациентами европеоидной расы статистически значимо выше частота носительства генотипа \*1/\*1 гена *CYP2C9* и генотипа АА полиморфизма -1639 G>A гена *VKORC1*.

После описания результатов исследования автором приводится их обсуждение в виде отдельной главы, структурированной в соответствии с

изложением результатов исследования, где подробно обобщаются итоги работы, из которых логично вытекают выводы и практические рекомендации.

Работа иллюстрирована 79 таблицами и 50 рисунками, облегчающими восприятие материала.

## **ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДЛЯ РАЗВИТИЯ НАУЧНЫХ ЗНАНИЙ В ОБЛАСТИ НЕВРОЛОГИИ**

В диссертационной работе доказано, что предрасположенность к развитию геморрагического инсульта отличается у представителей различных этнических групп, проживающих в одинаковых климатических и социально-экономических условиях. Результаты исследования позволили автору обосновать положение о том, что принадлежность к азиатской расе является одним из предикторов предрасположенности к геморрагическому инульту. В работе подтверждены различия в эпидемиологических показателях геморрагического инсульта в зависимости от пола и возраста.

Особого внимания заслуживают полученные в ходе диссертационного исследования сведения о том, что влияние модифицируемых факторов риска инсульта на риск внутримозговых кровоизлияний более значимо у представителей европеоидной расы по сравнению с азиатской расой. Установленная корреляция показателей липидного профиля с риском геморрагического инсульта вносит существенный вклад в понимание патогенеза заболевания.

Автором были уточнены особенности клинических проявлений внутримозговых кровоизлияний у пациентов различных этнических групп, а именно локализации и объема внутримозговых гематом. Полученные в ходе диссертационного исследования сведения об этнических особенностях локализации церебральных аневризм вносят вклад в новые знания о патогенезе церебральных аневризм.

В работе показана ассоциация носительства варианта полиморфизма A1166C гена *AGTR1* с риском субарахноидальных кровоизлияний, что свидетельствует о роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии церебральных аневризм. Установленные этнические различия в носительстве вариантов полиморфизмов генов *CYP2C9* и *VCORC1* демонстрируют генетически обусловленные различия в риске геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной терапии у представителей различных расовых групп.

### **ЦЕННОСТЬ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

Результаты диссертационного исследования могут быть применены в практическом здравоохранении на разных этапах оказания специализированной помощи при геморрагическом инсульте.

Важным результатом данной работы является то, что при разработке системы помощи при инсульте в регионах должны учитываться этнические особенности распределения геморрагического и ишемического типов в общей структуре острых нарушений мозгового кровообращения. Это позволит оптимизировать планирование объемов необходимой нейрохирургической помощи, диагностического оборудования и кадрового обеспечения, адаптировать целевые индикаторы качества оказания специализированной помощи с учетом этнического состава населения.

Целесообразно использовать установленные в результате диссертационного исследования сведения о различиях в частотах модифицируемых факторов риска у пациентов азиатской и европеоидной рас при планировании программ популяционной профилактики инсульта. Меры по контролю распространенных корригируемых факторов риска будут более эффективны для профилактики заболевания среди представителей европеоидной расы, чем у представителей азиатской расы.

Установленные в результате диссертационного исследования этнические особенности клинического течения внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний рационально применять в практике работы сосудистых центров для диагностики, профилактики осложнений и прогноза заболевания.

Предложенный автором предиктор риска развития субарахноидального кровоизлияния на основе генотипирования полиморфизма A1166C гена *AGTR1* может использоваться для индивидуализированного прогноза риска заболевания. Большое значение для клинической практики имеют выявленные этнические различия в носительстве вариантов генов *CYP2C9* и *VCORC1*, что позволит учитывать этническую принадлежность пациентов для профилактики геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной терапии.

Еще одним практическим выходом диссертационной работы Чугуновой С.А. является разработка алгоритма формирования диспансерных групп на основе учета демографических, клинических и молекулярно-генетических характеристик, что позволит индивидуально подходить к профилактике геморрагического инсульта.

### **ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА**

Личный вклад автора заключается в анализе состояния научной проблемы, разработке дизайна исследования, выполнении эпидемиологических и клинических исследований, отборе пациентов на молекулярно-генетическое исследование и анализе полученных данных. Статистический анализ результатов исследования, интерпретация и научное обоснование выводов выполнены автором работы. Результаты диссертационного исследования автором оформлены в виде публикаций в научных изданиях, докладов на российских и международных конференциях.

### **СВЕДЕНИЯ О ПОЛНОТЕ ОПУБЛИКОВАННЫХ НАУЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

По теме диссертации опубликовано 24 печатные работы, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций. Получен 1 патент на изобретение. Работа прошла апробацию на конференциях международного, российского и регионального уровней.

### **СООТВЕТСТВИЕ СОДЕРЖАНИЯ АВТОРЕФЕРАТА ОСНОВНЫМ ПОЛОЖЕНИЯМ ДИССЕРТАЦИИ**

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

### **ЗАМЕЧАНИЯ**

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы не имеется.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертация Чугуновой Саргыланы Афанасьевны «Комплексный клинический, эпидемиологический и генетический анализ геморрагического инсульта в различных этнических группах» является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной проблемы – установление клинических и эпидемиологических особенностей, факторов генетической предрасположенности к развитию геморрагического инсульта в различных этнических группах, имеющей большое научно-практическое значение для 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 на базе  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный  
центр неврологии».

**Официальный оппонент**

доктор медицинских наук (3.1.24 Неврология),  
доцент, заведующая кафедрой неврологии  
факультета дополнительного профессионального  
образования ИНОПР ФГАОУ ВО «РНИМУ им.  
Н.И. Пирогова» Минздрава РФ

  
Соловьева Элла Юрьевна

Даю согласие на сбор, обработку  
персональных данных

  
Соловьева Элла Юрьевна

Подпись доктора медицинских наук  
Эллы Юрьевны «ЗАВЕРЯЮ»  
Ученый секретарь ФГАОУ ВО «РНИМУ им.  
Пирогова» Минздрава РФ  
кандидат медицинских наук, доцент

  
Демина О.М.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации; 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, стр. 6;  
тел: 7 (495) 434-14-22; email: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru); сайт: <https://rsmu.ru>

« 6 » сентября 2024 г.