

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по науке и
международным связям



ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
доктор медицинских наук, профессор
Какопина Екатерина Петровна

«10» сентября 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского" о научно-практической значимости диссертации 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 ВЫПОЛНЕННОЙ РАБОТЫ

Геморрагический инсульт является распространенным заболеванием с высоким уровнем летальности и инвалидизации, которое характеризуется неравномерным распространением в различных популяциях. Существующие различия в заболеваемости геморрагическим инсультом между регионами мира не могут быть в полной мере объяснены известными к настоящему времени факторами. Исходя из предположения, что факторы, обусловленные этнической принадлежностью, могут оказывать воздействие на патогенез геморрагического инсульта и, соответственно, влиять на клиническую

картину, актуальным является исследование клинических особенностей заболевания у представителей различных этнических групп, проживающих в идентичных климатогеографических и социально-экономических условиях.

Персонифицированная профилактика, учитывающая этническую принадлежность, а также возраст, пол, показатели липидного профиля крови, помимо контроля наиболее значимого модифицируемого фактора риска развития геморрагического инсульта – артериальной гипертонии, может стать перспективным направлением предупреждения внутримозговых кровоизлияний. При этом до настоящего времени остаются противоречивыми сведения о взаимосвязи между показателями липидов сыворотки крови и риском геморрагического инсульта.

Для персонифицированной профилактики субарахноидальных кровоизлияний многообещающим направлением является выявление генетических маркеров, ответственных за образование и разрыв аневризм головного мозга. Установлены этнические особенности предрасположенности к риску геморрагических осложнений при проведении антитромботической терапии. В связи с этим актуально изучение частот носительства мутантных аллелей полиморфизмов генов, влияющих на метаболизм антикоагулянтов, у представителей различных этнических групп.

Таким образом, диссертационная работа Чугуновой С.А., в которой осуществлено комплексное эпидемиологическое, клиническое, молекулярно-генетическое исследование геморрагического инсульта, проведенное в различных этнических группах, проживающих в идентичных климатогеографических и социально-экономических условиях, является современной и актуальной.

СВЯЗЬ С ПЛАНом НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ, В РАМКАХ КОТОРОЙ ВЫПОЛНЕНА ДИССЕРТАЦИЯ

Диссертационная работа Чугуновой Саргыланы Афанасьевны на тему «Комплексный клинический, эпидемиологический и генетический анализ

геморрагического инсульта в различных этнических группах» выполнена в полном соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова».

НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Научная новизна диссертационного исследования определяется системным подходом, примененным в работе Чугуновой С.А. Впервые в практике отечественного здравоохранения проведено комплексное исследование геморрагического инсульта, включающее клиническое, эпидемиологическое и генетическое исследования в различных этнических группах.

Проведенное исследование позволило установить особенности эпидемиологии инсульта в мультиэтнической популяции. Представлена сравнительная характеристика показателей заболеваемости и смертности от инсульта в зависимости от пола и возраста. Выявлены особенности распространенности внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний в различных этнических группах.

Проведена оценка распространенности модифицируемых факторов риска инсульта среди представителей азиатской и европеоидной рас. Кроме того, была определена ассоциация показателей липидного спектра с риском развития внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний.

Получены новые знания об особенностях локализации, объема, осложнений и исходов внутримозговых кровоизлияний у пациентов азиатской и европеоидной рас.

Впервые была установлена ассоциация носительства вариантов полиморфизма A1166C гена *AGTR1* с риском развития субарахноидальных кровоизлияний при разрыве аневризм.

Получены свидетельства особенностей носительства генотипов полиморфизмов генов *VKORC1* и *CYP2C9*, влияющих на риск геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии, среди представителей европеоидной и азиатской рас.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате проведенного исследования установлено, что эпидемиологические показатели геморрагического инсульта характеризуются особенностями в зависимости от гендерных, возрастных характеристик и этнической принадлежности. Установлено, что заболеваемость и смертность от внутримозговых кровоизлияний выше среди мужчин по сравнению с женщинами.

Несомненную ценность имеет сформулированная в ходе настоящего исследования концепция о предрасположенности к развитию геморрагического инсульта у лиц азиатской расы. У представителей азиатской расы внутримозговые кровоизлияния развиваются в более раннем возрасте, чем у представителей европеоидной расы. Доказано, что структура инсульта имеет особенности в зависимости от этнической принадлежности и характеризуется высокой долей геморрагического инсульта среди представителей азиатской расы по сравнению с европеоидной расой. Установлено, что вклад модифицируемых факторов риска инсульта в развитие внутримозговых кровоизлияний более значим у представителей европеоидной расы по сравнению с азиатской расой.

Другим значимым аспектом проведенного исследования является обоснование влияния показателей липидного профиля крови на риск развития геморрагического инсульта. Показано, что низкий уровень общего

холестерина и липопротеинов высокой плотности, высокий уровень триглицеридов и липопротеинов низкой плотности ассоциированы с риском развития внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний.

Автором определены и систематизированы клинические особенности геморрагического инсульта в различных этнических группах. Показано, что этиология геморрагического инсульта имеет особенности в зависимости от этнической принадлежности. Доля кровоизлияний при разрыве аневризм головного мозга в структуре геморрагического инсульта больше среди азиатской расы по сравнению с европеоидной расой.

Большое значение имеет также установленное в ходе исследования понимание особенностей локализации аневризм головного мозга в зависимости от этнической принадлежности. Доказано, что для коренных этносов азиатской расы Якутии характерна преимущественная локализация аневризм в бассейне средней мозговой артерии, для мужчин европеоидной расы характерна большая распространенность аневризм передней мозговой и передней соединительной артерий, для женщин европеоидной расы – аневризм интракраниального сегмента внутренней сонной артерии. Наряду с этим, установлено, что супратенториальные гематомы, обусловленные артериальной гипертензией, у женщин европеоидной расы характеризуются большим объемом по сравнению с женщинами азиатской расы.

В результате исследования были выявлены генетические предикторы развития субарахноидальных кровоизлияний. Показано, что полиморфизм A1166C гена *AGTR1* ассоциирован с риском аневризм головного мозга. Носительство аллеля С и генотипа АС полиморфизма A1166C гена *AGTR1* является предиктором субарахноидальных кровоизлияний вследствие разрыва аневризм у представителей азиатской расы.

Весомое значение для практической медицины имеют установленные в результате настоящего исследования этнические особенности в распространенности носительства вариантов генов *VKORC1* и *CYP2C9*,

влияющих на чувствительность к антикоагулянтной терапии. Повышенный риск геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной терапии среди азиатской расы Якутии обусловлен большей распространенностью аллеля А и генотипа АА полиморфизма -1639 G> А гена *VKORC1* по сравнению с европеоидной расой.

Автором разработан алгоритм формирования групп высокого риска развития геморрагического инсульта с учетом этнической принадлежности пациентов, клинических и молекулярно-генетических параметров.

Результаты исследования внедрены и используются в работе Регионального сосудистого центра Республиканской больницы №2-Центра экстренной медицинской помощи (Якутск); внедрены в процесс обучения студентов по специальности «Лечебное дело» на кафедре «Неврология и психиатрия» и ординаторов по специальности «Неврология» на кафедре «Внутренние болезни и общеврачебная практика (семейная медицина)» факультета последипломного обучения врачей Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, с формированием актов внедрения в лечебный и педагогический процесс.

Таким образом, научная и практическая значимость диссертационной работы Чугуновой С.А. не вызывает сомнений.

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК, изложена на 403 страницах машинописного текста, содержит 79 таблиц, 50 рисунков. Структура диссертации является классической, состоит из введения, обзора литературы, описания методологии и методов исследования, 6 глав с описанием результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Список литературы включает 416 источников (154 отечественных и 262 зарубежных).

Во введении автором обоснована актуальность заявленной темы исследования, степень ее разработанности, цель и задачи, представлены основные положения, выносимые на защиту, научная новизна работы, ее практическая значимость.

Цель исследования сформулирована корректно и логично вытекает из современного состояния проблемы, которая объективно отражена в актуальности. Задачи соответствуют поставленной цели, что формирует представление о работе как о целостном законченном исследовании.

Обзор литературы в полном объеме отражает суть диссертационной работы, содержит подробное освещение современного состояния изучаемой научной проблемы.

В описании методологии и методов исследования приведены клинические характеристики пациентов, критерии включения/исключения пациентов, подробно представлен дизайн исследования, описаны эпидемиологический, клинические, молекулярно-генетические методы исследования, методы статистической обработки полученных данных.

В шести главах представлены результаты собственных исследований, проведен детальный анализ полученных данных. Полученные результаты иллюстрированы наглядными рисунками и таблицами. В обсуждении содержится полный, логичный и последовательный анализ полученных результатов, их сопоставление с уже имеющимися материалами по изучаемой проблеме. Выводы, практические рекомендации сформулированы четко и отражают ответы на вопросы, поставленные в задачах исследования.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Автореферат соответствует основным положениям диссертации.

ПОЛНОТА ИЗЛОЖЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТАХ

По теме диссертации опубликовано 69 научных работ, включая 24 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК

Министерства науки и высшего образования РФ, получен 1 патент на изобретение.

Диссертация Чугуновой С.А. дает полное представление о масштабности проведенной работы с подробным изложением материала как в тексте самой рукописи, так и в опубликованных печатных работах и многочисленных выступлениях на российских и международных конференциях.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Автором проведена оценка состояния научной проблемы и обзор литературы по теме исследования, разработан дизайн исследования. Автором сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выводы и практические рекомендации. Автором лично осуществлялись сбор клинического материала; анализ данных лабораторно-инструментальных методов исследования; внесение данных на электронный носитель; заполнение территориально-популяционного регистра инсульта; формирование базы данных клинических показателей и результатов лабораторно-инструментальных исследований; отбор пациентов на молекулярно-генетическое исследование и анализ полученных данных. Статистический анализ результатов исследования, интерпретация и научное обоснование выводов выполнены автором работы.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ОСНОВНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Диссертационное исследование проведено на высоком научно-методологическом уровне, достаточном количестве клинических наблюдений (3456 пациентов с церебральным инсультом).

Работа выполнена с использованием современных методов исследования и статистической обработки данных. Диссертация

иллюстрирована большим количеством таблиц и рисунков, что облегчает восприятие материала.

Достоверность полученных в ходе исследования результатов, выносимых на защиту положений, выводов и рекомендаций определяется многолетним всесторонним изучением геморрагического инсульта с применением эпидемиологического, клинического, инструментально-лабораторного, молекулярно-генетического методов, четкими задачами и целью исследования, в соответствии с которыми были выбраны наиболее оптимальные методы статистической обработки данных.

Полученные выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам исследования, логично вытекают из результатов работы и не противоречат современным данным, отраженных в работах отечественных и зарубежных авторов по данной проблеме, при этом существенно углубляют и дополняют их.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Результаты работы Чугуновой С.А. могут быть использованы в практической работе врачей-неврологов региональных сосудистых центров и первичных сосудистых отделений, амбулаторно-поликлинических учреждений, а также организаторов здравоохранения.

Установленные в ходе диссертационной работы показатели заболеваемости, летальности, смертности позволят органам здравоохранения разработать программу диспансеризации и оказания специализированной помощи пациентам с геморрагическим инсультом, которая должна учитывать этнический состав населения.

Для определения риска развития субарахноидальных кровоизлияний при разрыве артериальных аневризм предложено использовать метод генотипирования полиморфизма A1166C гена *AGTR1*.

Полученные результаты предполагают целесообразность определения носительства вариантов полиморфизма -1639 G> A гена *VKORC1* и полиморфизмов гена *CYP2C9* у лиц азиатской расы для профилактики геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной терапии.

Полученные результаты исследования позволили предложить алгоритм индивидуализированного прогноза риска развития геморрагического инсульта, который включает фактор этнической принадлежности, клинические и молекулярно-генетические параметры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Чугуновой Саргыланы Афанасьевны на тему «Комплексный клинический, эпидемиологический и генетический анализ геморрагического инсульта в различных этнических группах» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение крупной актуальной научной проблемы – установление клинических и эпидемиологических особенностей, генетических детерминант развития геморрагического инсульта в различных этнических группах, что имеет важное научно-практическое значение для неврологии.

По своей актуальности, новизне, объему исследования, научно-практической значимости полученных результатов, полноте изложения материалов работы в публикациях диссертационное исследование полностью соответствует требованиям 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 диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Чугунова Саргылана Афанасьевна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Чугуновой Саргыланы Афанасьевны на тему: «Комплексный клинический, эпидемиологический и генетический анализ геморрагического инсульта в различных этнических группах» обсужден и принят на совместном заседании кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей, научных сотрудников неврологического отделения для взрослых ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, протокол № 11 от 06.09.2024 года.

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

Заведующий кафедрой неврологии ФУВ
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук, профессор
(шифр специальности: 3.1.24 – Неврология)

Котов Сергей Викторович

Даю согласие на сбор, обработку
персональных данных

Котов Сергей Викторович

Подпись заведующего кафедрой
ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
доктора медицинских наук, профессора
Котова Сергея Викторовича
ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук, профессор

Берестень Наталья Федоровна

«10» сентября 2024 г.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского"; почтовый адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2; телефон: +7(495) 681-55-85; электронная почта: moniki@monikiweb.ru; веб-сайт: <https://www.monikiweb.ru>