

АННОТАЦИЯ

Диссертации на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 – «Медицина» **Кондыбаевой Аиды Муратовна** на тему: «**Клинические и патогенетические особенности инсульта в Казахстане**»

Актуальность темы исследования.

Инсульт является одной из серьезных и глобальных проблем общественного здравоохранения, имеющее огромное социально-экономическое значение, приводящая к преждевременной смертности и инвалидности в мире [World Health Organization. World Health Statistics 2014. (2014). 180 p.; Global action plan for the prevention and control of non-communicable diseases 2013-2020. P 102].

Около 75% случаев смертности к 2030 году придется на долю неинфекционных заболеваний (НИЗ) [World Health Organization. World Health Statistics 2014. (2014). 180 p.]. Основным руководящим документом для практической реализации политических решений стал разработанный и принятый Всемирной ассамблеей здравоохранения «Глобальный план действий по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний на 2013-2020», главной задачей которого является: установить стандартизированные национальные цели и показатели, в соответствии с согласованными на международном уровне механизмами мониторинга [World Health Organization. World Health Statistics 2014. (2014). 180 p.; Global action plan for the prevention and control of non-communicable diseases 2013-2020. P 102].

Согласно исследованиям Global Burden of Diseases (GBD), проведенным в 188 странах мира с 1990г. по 2013г., общая смертность людей, перенесших инсульт, увеличилась по всему миру, во всех возрастных группах. Инсульт стал второй по значимости причиной смерти во всем мире. В 2013 г. почти 25,7 миллиона человек перенесли инсульт, из них 71% случаев приходился на ишемический инсульт (ИИ) [Feigin V.L., Roth G.A., Naghavi M., Parmar P., Krishnamurthi R., Chugh S., Mensah G.A., Norrving B, Shiue I, Ng M, Estep K, Cercy K, Murray CJL, Forouzanfar MH. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet Neurology. 2016;15:913–924.]. По данным этого же источника летальность при этом составила около 6,5 миллиона человек, более чем в 51% случаев причиной смерти явился ИИ.

Потеря трудоспособности вследствие инсульта опережает все остальные ее причины, так среди больных после перенесенного инсульта более половины становятся инвалидами [Feigin V.L., Roth G.A., Naghavi M., Parmar P., Krishnamurthi R., Chugh S., Mensah G.A., Norrving B, Shiue I, Ng M, Estep K, Cercy K, Murray CJL, Forouzanfar MH. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet Neurology. 2016;15:913–924.; GBD 2015 Neurological Disorders Collaborators Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Neurol. 16, 877–897 (2017).].

В последние десятилетия в развитых странах мира частота инсульта снижается, в основном из-за усилий по контролю артериального давления (АД) и отказу от курения [Pearson T.A., Palaniappan L.P., Artinian N.T., Carnethon M.R., Criqui M.H., Daniels S.R., et al. American heart association guide for improving cardiovascular health at the community level, 2013 update: A scientific statement for public health practitioners, healthcare providers, and health policy makers. Circulation. 2013;127:1730–1753]. Однако по мнению многих исследователей, старение населения в сочетании со снижением смертности, приведет к увеличению распространенности инсульта на 3,4 миллиона человек в период с 2012 по 2030 год [Feigin V.L., Roth G.A., Naghavi M., Parmar P., Krishnamurthi R., Chugh S., Mensah G.A., Norrving B, Shiue I, Ng M, Estep K, Cercy K, Murray CJL, Forouzanfar MH. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet Neurology. 2016;15:913–924.; GBD 2015 Neurological Disorders Collaborators Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Neurol. 16, 877–897 (2017).].

Сосудистые заболевания головного мозга наносят также огромный ущерб государственной экономике. Ориентировочная стоимость диагностики и лечения инсульта США в 2010 году составила 73,7 млрд. долларов, а в 2050 году она увеличится до 1,52 триллиона долларов [Ovbiagele B., Goldstein L.B., Higashida R.T., Howard V.J., Johnston S.C., Khavjou O.A., et al. Forecasting the future of stroke in the united states: A policy statement from the american heart association and american stroke association. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2013;44:2361–2375.].

В нашей стране инсульт также является основной причиной заболеваемости и смертности, возлагая огромные трудности и усилия на пациентов, работников здравоохранения и общество. Согласно официальной статистике Министерства здравоохранения Республики Казахстан ежегодно в нашей стране регистрируется более 40 тысяч случаев инсульта, из которых 5 тысяч пациентов погибают в один из первых 7 дней от начала инсульта и еще 5 тысяч в течение 30 дней после выписки домой [Акшулаков С.К., Адильбеков Е.Б., Ахметжанова З.Б., Медуханова С.Г. Организация и состояние инсультной службы Республики Казахстан по итогам 2016 года // *Нейрохирургия и неврология Казахстана – 2018 - №1 (50)*].

Таким образом, огромные цифры заболеваемости, приводящие к высокой смертности, инвалидизации, социальным последствиям и значительным материальным потерям во всем мире и в нашей стране дают достаточно оснований для определения инсульта как медико-социальной проблемы государственного уровня.

В научных исследованиях изучается роль многочисленных факторов риска развития инсульта, включая как немодифицируемые, такие как возраст, пол, раса, так и модифицируемые факторы риска: артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий (ФП), атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД) и курение и т.д. [GBD 2015 Neurological Disorders Collaborators Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* 16, 877–897 (2017); O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet.* 2016;388:761–775].

Особое внимание заслуживают прогрессирование клинической картины заболевания в течение первых дней или недель после ИИ, которые могут привести к повышению летальности. Неврологические осложнения, такие как отек головного мозга или геморрагическая трансформация, возникают раньше, чем другие осложнения, и могут повлиять на результаты с потенциальными серьезными краткосрочными и долгосрочными последствиями [O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet.* 2016;388:761–775; Weimar C, Mieck T, Buchthal J et al. Neurologic worsening during the acute phase of ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005;62:393–7.].

Мы предполагаем, что различные механизмы могут влиять на неврологическое ухудшение в острой ранней фазе по сравнению с поздней фазой ишемического инсульта.

Несмотря на многочисленные исследования инсульта, все еще недостаточно изучены факторы, приводящие к утяжелению клинической симптоматики в остром периоде, приводящие к прогрессированию, в том числе летальному исходу пациентов, госпитализированных с ИИ. Некоторые из этих осложнений могут быть предотвращены или, если это невозможно, раннее их выявление и надлежащее лечение могут быть эффективными для снижения отрицательных влияний на тяжесть ИИ, чтобы обеспечить безопасное и эффективное лечение пациентов с инсультом.

Имеющиеся исследования по оценке прогностических факторов приводящих к прогрессированию ИИ в острейшем периоде, проводились за рубежом. В нашей стране работ в таком аспекте нет. С позиций практической медицины большой интерес представляет определение прогностического значения ряда маркеров, ИИ в наших условиях, т.к. сложившаяся ситуация диктует поиск новых стратегических подходов как лечения, так и профилактики раннего прогрессирования неврологических симптомов.

Исследования патогенеза ИИ показали, что ишемическое повреждение мозга вызывает цепь патологических процессов, к которым относятся развитие глутаматной эксайтоксичности, окислительного стресса, воспаления, апоптоза, нарушение внутриклеточного ионного гомеостаза или некроза в результате повреждения гематоэнцефалического барьера [Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танащян М.М. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 272 с. (Серия "Библиотека врача-специалиста") - ISBN 978-5-9704-4910-3].

Существующие фармакологические разработки потенциального лечения инсульта в клинических испытаниях не удались. Внутривенное введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA) является единственным одобренным FDA (США) методом лечения, восстанавливающий кровоток и который обычно вводится в первые часы при ИИ. Однако rtPA имеет множество существенных ограничений, один из них временной фактор. Продолжают оставаться предметом дискуссии некоторые осложнения при применении данного препарата. К трудностям, связанным с использованием rtPA, относят риск симптоматического внутримозгового кровоизлияния. В настоящее время только от 2% до 5% пациентов с ИИ получают лечение rtPA из-за строгих критериев отбора [Kleindorfer D, Kissela B, Schneider A, Woo D, Houry J, Miller R, Alwell K, Gebel J, Szaflarski J, Pancioli A, Jauch E, Moomaw C, Shukla R, Broderick JP. Eligibility for recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a population-based study. *Stroke*. 2004;35:e27–29; Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP., Jr. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009;40(8):2945–2948].

На сегодняшний день нет одобренных методов лечения множества патологических процессов, которые сохраняются в головном мозге уже после острой стадии инсульта. Различаются мнения исследователей в отношении степени нейропротекции. В широкомасштабных многоцентровых исследованиях, многообещающая стратегия ограничения распространения инфарктной ткани, направленная на защиту нейронов от постишемического повреждения с помощью фармакологических соединений, нейропротекторов продемонстрировала скромные эффекты нейрозащиты [Lo E.H, Dalkara T, Moskowitz M.A. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci*. - 2003.Vol.4.-P.399–415.; Moskowitz M.A., Lo E.H., Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron*. -2010.Vol.67.-P.181-198.; Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359:1317–1329.; Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after largevessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016; 387:1723–1731]. Были использованы многочисленные нейропротективные методы лечения, которые показали большие перспективы в моделях на животных. К сожалению, почти все они не смогли обеспечить нейропротекцию в клинических исследованиях людей.

Учитывая ограниченное терапевтическое окно для тромболизиса и диагностики ОНМК, отсутствие эффекта от нейропротективной терапии в остром периоде ИИ необходимы новые лечебные подходы. Требуются более эффективные стратегии профилактики и лечения инсульта, чтобы остановить и в конечном итоге обратить вспять пандемию инсульта, в то время как всеобщий доступ к организованным услугам по инсульту должен быть приоритетом.

Современные инновационные направления в области молекулярных исследований позволили выявить количественные изменения в уровне экспрессии микроРибонуклеиновой кислоты (микроРНК), кодирующие синтез сигнальных белков.

Развитие и совершенствование этого направления молекулярно-диагностических методов открыло новые перспективы для быстрого выявления микроРНК в клинических образцах. Появились новые данные о различных биологических эффектах микроРНК на компоненты сердечно-сосудистой системы. МикроРНК являются важными регуляторами экспрессии генов и играют особую роль в иницировании и прогрессировании ряда заболеваний, в том числе и ССЗ.

В литературных источниках обобщены имеющиеся данные о корреляции миРНК как с клинической, так и с субклинической болезнью коронарных артерий, подчеркивается необходимость изучения миРНК в качестве потенциального диагностического и прогностического биомаркера раннего выявления ИБС у взрослого населения [Щеглова Н.Е. МикроРНК и полиморфизм генов их биогенеза в патогенезе атеросклероза: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03 / Щеглова Наталья Евгеньевна. - Казань, 2015.- 91 с.; Volvert M.L, Rogister F., Moonen G., Malgrange B., Nguyen L. MicroRNAs tune cerebral cortical neurogenesis. *Cell Death Differentiation*. - 2012.-Vol.19,N10.- P.1573–1581.].

В экспериментальном исследовании Gupta S.K. и соавт. (2010) подтверждают, что при ишемическом инсульте у грызунов нарушается регуляция миРНК. Для лучшего понимания роли миРНК при инсульте, а также механизмов регуляции генов вовлеченных в цереброваскулярные заболевания, требуются дальнейшие исследования [Gupta SK, Bang C, Thum T. Circulating microRNAs as biomarkers and potential paracrine mediators of cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3:484–488].

Клинические исследования также доказали роль циркулирующих микроРНК как потенциальных биомаркеров, которые могли бы облегчить диагностику инсульта [Cheng YD, Al-Khoury L, Zivin JA. Neuroprotection for ischemic stroke: two decades of success and failure. *NeuroRx*. 2004;1:36–45; Selvamani A, Sathyan P, Miranda RC, Sohrabji F. An antagomir to microRNA Let7f promotes neuroprotection in an ischemic stroke model. *PLoS One*. 2012;7:e32662]. Молекулярные механизмы повреждения мозга при ИИ до конца не изучены.

В нашей стране исследования в области острейшего периода ишемического инсульта немногочисленны, а полученные данные нередко противоречивы. Все вышеизложенное послужило основанием для настоящего клинического и молекулярно-генетического исследования.

Цель: определить региональные клинические особенности и патогенетические механизмы прогрессирования ишемического инсульта в острейшем периоде, включая анализ генетических маркеров инсульта (miRNA).

Объект и предмет исследования: Методом сплошной выборки проведен анализ всех 979 больных поступивших в стационар с ОНМК в острейшем периоде заболевания, за период с 31 мая 2017г. по 31 марта 2018г.

Нами проводилось детальное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование соответственно алгоритму действий на уровне приемного покоя и диагностическим критериям, и алгоритму действий на уровне блока интенсивной терапии, отделения нейрореанимации больных с ишемическим инсультом.

Обследование и лечение осуществлялось согласно утвержденному клиническому протоколу МЗ и СР РК (27.12.2014г., Протокол №18), а также

стандарту организации оказания неврологической помощи в Республике Казахстан (Приказ МЗ и СР РК № 809 от 19 октября 2015 года).

С целью получения более подробной клинической картины, методом исключения была отобрана группа больных с ишемическим инсультом 663 пациентов. Средний возраст пациентов составлял $62,5 \pm 5,6$ лет для мужчин и $71,4 \pm 5,1$ для женщин.

После поступления больного в стационар строго по клиническому протоколу в короткий срок (45 минут), проводилась диагностика и дифференциальная диагностика ишемического инсульта.

Диагностический процесс был организован максимально в приемном отделении и включал в себя следующие элементы: сбор жалоб и анамнеза, общий физический осмотр, неврологическое обследование со вспомогательными оценочными шкалами, экстренные лабораторные (клинические, биохимические анализы, коагулограмма) обследования, электрокардиограмма (ЭКГ) и рентгенологические исследования грудной клетки при необходимости, консультации специалистов. Обязательные экстренные специфические исследования: КТ или МРТ, транскраниальное дуплексное доплеровское исследование.

Согласно клиническому протоколу в течение первых суток госпитализации, при необходимости – в динамике проводились обязательные плановые обследования.

Задачи:

1. Изучить прогностические факторы (клинические, лабораторные, функциональный исход) определяющие исход при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта, которые могут быть использованы в целях оптимизации диагностики и лечения, в острейшем периоде.
2. Рассчитать и сравнить прогноз дожития и летальность различными статистическими методами IBM SPSS Statistics 23,0 у пациентов после ишемического инсульта в зависимости от патогенетических подтипов.
3. Создать базы генов-кандидатов, участвующих в развитии инсульта, и базы миРНК, для определения влияния миРНК на экспрессию генов-кандидатов, участвующих в развитии инсульта.
4. Изучить количественные характеристики взаимодействия миРНК с mRNA генов-кандидатов, участвующих в развитии инсульта и обосновать патофизиологическую значимость ассоциаций miRNA и генов-кандидатов, как биомаркеров ишемического инсульта.

Научная новизна:

1. Впервые проведено проспективное когортное исследование по изучению ранней выживаемости пациентов с различными патогенетическими подтипами ишемического инсульта в острейшем периоде в зависимости от клинических и лабораторных характеристик, факторов риска инсульта, функционального исхода и сравнение результатов по гендерным, возрастным показателям в Казахстане на примере г. Алматы.
2. Определены факторы прогрессирования неврологических симптомов, приводящих к ранней летальности. Дана оценка функциональных исходов в острейшем периоде ишемического инсульта.
3. Проведена оценка ранней выживаемости (24-72 часов) больных в зависимости от клинических и лабораторных характеристик, факторов риска инсульта, функционального исхода и патогенетических подтипов ишемического инсульта. Для оценки прогностических факторов ранних исходов ИИ в острейшем периоде впервые использованы статистические методы: в частности проведен расчет дожития, среднее время выживания в годах пациентов по Каплан-Майеру, дискриминантный анализ, множественная регрессия Кокса, метод анализа нейронных сетей.
4. Определены ассоциации miRNA и генов мишеней, которые могут служить маркерами для диагностики ишемического инсульта.
5. Выявлены miR-1181, miR-328-5p и miR-7110-3p, которые могут влиять на экспрессию кандидатных генов инсульта и экспрессию альтернативных генов что необходимо учитывать при разработке биомаркеров, адекватно отражающих взаимодействие miRNA с mRNA при ишемическом инсульте.

Положения, выносимые на защиту.

В соответствии с результатами исследований, мы обнаружили (может установили), что:

1. Прогрессирование неврологического дефицита в острейшем периоде ишемического инсульта является плохим прогностическим фактором. Пациенты с прогрессирующим течением имели более низкие баллы по ШКГ, высокие показатели NIHSS и Рэнкина, при поступлении. Прогрессирующее течение в острейшем периоде (24-72 часов) выявлено у 36,8% пациентов, клиническая картина у 63,1% пациентов оставалась более стабильной или регрессирующей в эти же часы. В группе с летальным исходом раннее неврологическое ухудшение было у 87.5% больных, в противоположной группе у 32.8% ($p < 0.001$).
2. Отягощающими факторами риска прогрессирования в остром периоде являются сопутствующие заболевания: АГ, ФП, ИБС, ХОБЛ, СД2, ХБП, а также гипергликемия, укорочение активированного частичного тромбопластинового времени, размеры очага инфаркта более 5 см в диаметре. Неблагоприятный исход ассоциирован с поздней доставкой пациентов в стационар, статистически значимые показатели наблюдались при доставке больных более 4-х часов < 0.001 , и наоборот благоприятный с ранней доставкой до 2-х часов.

3. Повышенный коэффициент риска госпитальной смертности в острейшем периоде ишемического инсульта зависит от: нарушения функции глотания, частоты дыхания более 28 в минуту, расстройства сознания по ШКГ до 4-9 баллов. Риск смерти увеличивается при баллах 21-42 по шкале NIHSS для пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ (0,93) в возрасте старше 65 лет с низкими показателями САД, для пациентов с кардиоэмболическим подтипом (0,90) в возрасте старше 67 лет, с высокими показателями САД. Процент смертности при дискриминантном анализе составляет **6,7%**. Дискриминантный анализ параметров ишемического инсульта пациентов с различной этиологией выявил превалирование смертности у пациентов с кардиоэмболическим ИИ.
4. Наилучшим методом статистического расчета при прогнозировании выживаемости после ишемического инсульта является метод Каплан-Майера, который позволяет ранжировать пациентов согласно подтипам ИИ, так риск смерти начинает повышаться после 40 лет для атеротромботического инсульта, для кардиоэмболического после 56 лет. Метод прогнозирования с помощью машинного интеллекта «нейронные сети», в обучающем примере показал **9,5%** смертности от общего числа пациентов с ишемическим инсультом различной этиологии с процентом правильных ответов **97,4%**, и выявлением влияния кардиальных компонентов на состояние пациентов после ИИ.
Среднее время выживаемости напрямую зависит от состояния пациента при поступлении, по Уилкоксоу значимость 0,531 для шкалы NIHSS 16-20 баллов.
5. Количественные характеристики взаимодействия между миРНК и их генами-мишенями служат основой для разработки молекулярно-лабораторных методов диагностики инсульта с использованием ассоциации миРНК и кандидатных генов: *CALM1, HTRA1, LDLR, MMP2, NOTCH3, SMARCA4, SORT1, ZDHHC22, ZFH3*.

Практическая значимость:

1. Проспективное когортное исследование позволило изучить прогностические факторы определяющие исход при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта, которые могут быть использованы в целях оптимизации диагностики и лечения.
2. Определены наиболее точные клинические и лабораторные предикторы необходимые для построения моделей прогноза.
3. Адаптирован наилучший метод статистического расчета при прогнозировании выживаемости Каплан-Майера, который позволил ранжировать пациентов согласно подтипам ИИ, а также искусственные нейронные сети математического моделирования.
4. Адаптированный алгоритм: «Оценка функции глотания у больных в остром периоде инсульта» (Акт внедрения от 09.04.2018г.) является доступным к применению в практическом здравоохранении, что позволяет проводить своевременную диагностику и определить тактику ведения больных с нарушением функции глотания при ишемическом инсульте.
5. Адаптированный алгоритм: «Методы вторичной профилактики кардиоэмболического инсульта при фибрилляции предсердий» (Акт внедрения от 09.04.2018г.) является рациональным для применения в клинической практике и позволяет улучшить вторичную профилактику и прогноз для кардиоэмболического инсульта.
6. Разработанный нами «тренажер Cognitlect» (Патент на промышленный образец №2692 от 18.09.2017г.) рекомендуется для применения в клинической практике. Он позволяет улучшить моторные и когнитивные функции после перенесенного ишемического инсульта.
7. Созданы базы генов-кандидатов, участвующих в развитии инсульта, и базы миРНК, для определения влияния миРНК на экспрессию генов-кандидатов, участвующих в развитии инсульта, которые в перспективе можно использовать для разработки молекулярно-лабораторных методов диагностики и лечения ИИ.

Личный вклад докторанта.

Диссертант, непосредственно участвовала в диагностике и определении тактики ведения и лечения пациентов с инсультом. В рамках диссертационной работы все исследования госпитального этапа с интерпретацией данных и наблюдением в динамике были проведены непосредственно при участии автора. Помимо этого, автор проводила оценку

неврологического статуса с применением соответствующих шкал. Автор самостоятельно провела литературный поиск по данной проблеме, сбор базы данных с созданием госпитального регистра, первичной обработкой материала, интерпретацию полученных результатов.

Диссертант участвовала в проведении молекулярно-генетических исследований, статистического анализа. Диссертация написана автором самостоятельно, с составлением алгоритма диагностики и ведения пациентов с ИИ, и формулированием выводов и рекомендаций.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены на совместном заседании сотрудников кафедры нервные болезни НАО «КазНМУим.С.Д.Асфендиярова» и научно-исследовательского института проблем биологии и биотехнологии КазНУим. Аль-Фараби

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на:

1. «The 2nd European Stroke Organization Conference 2016» (Барселона, Испания, 10-12 мая, 2016г.)
2. «The 10th World Stroke Congress 2016» (Хайдарабад, Индия, 26-29 октября, 2016г.)
3. Международный образовательный форум «Neurology Update in Kazakhstan 2017» (Алматы, Казахстан, 28-30 марта, 2017г.)
4. «Society of Vascular and Interventional Neurology 10th Annual Meeting» (Бостон, США, 8-11 ноября 2017г.)
5. Научно-практическая конференция с международным участием «Весенняя школа Казахстанской Национальной ассоциации неврологов «Neuroscience» (Алматы, Казахстан, 27-28 апреля 2018г.)

Опубликованные работы по результатам диссертационного исследования:

3 статьи - в издании, индексируемом в информационной базе Scopus:

1. **А.М. Kondybayeva**, A.N. Akimniyazova, S.U. Kamenova, A.T. Ivashchenko. The characteristics of miRNA binding sites in mRNA of ZFH3 gene and its orthologs. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018; 22(4). ISSN 2500-0462(Print). ISSN 2500-3259 (Online). Scopus CiteScore 2018 - 0,45. <https://doi.org/10.18699/VJ18.380> с.438-444
2. **Aida Kondybayeva**, Aigul Akimniyazova, Saltanat Kamenova, Gulsum Duchshanova, Dana Aisina, Alla Goncharova, Anatolij Ivashchenko. Prediction of miRNA interaction with mRNA of stroke candidate genes. Neurological Sciences. Springer International Publishing 2019; 41 ISSN 1590-1874 (Print). ISSN 1590-3478 (Online). Scopus CiteScore 2018 – 1,76 PMID: 31784845. IF – 2,484. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04158-x>
3. Abdoreza Ghoreishi, Shahram Arsang-Jang, Ziad Sabaa-Ayoun, Nawaf Yassi, P.N. Sylaja, Yama Akbari, Afshin A. Divani, **Aida Kondybayeva** et al Stroke Care Trends During COVID-19 Pandemic in Zanjan Province, Iran. From the CASCADE Initiative: Statistical Analysis Plan and Preliminary Results. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases Elsevier. Vol. 29, No. 12 (December), 2020. ISSN 105-321 (Print). ISSN 1532-8511 (Online). ScopusCiteScore 2019 – 2,9. IF – 1,787 <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105321>

5 статей - в изданиях, рекомендованных КОКСОН МОН РК;

1. **Кондыбаева А.М.**, Шарапханова А.М., Оспанбекова Д.М., Каменова С.У., Абдикадилова Ж.Б., Харченко В.В. Инфаркт мозга вследствие тромбоза поперечного синуса. Medicine (Almaty). 2016; 11(173). с.50-54 ISSN 1728-452X(Print).ISSN2518-1009(Online). http://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2016/2016-11/M_11-16_050-054.pdf
2. **А.М. Кондыбаева**, Г.А. Душанова, К.К. Кужибаева, Ж.Б. Дюсембаева, Г.А. Умутбаева. Особенности ишемического инсульта в различных возрастных группах госпитальных больных. Вестник КазНМУ 2018; 2. с.110-112 ISSN 2524-0684 (Print). ISSN 2524-0692 (Online). Индекс цитирования РИНЦ 2018г. – 403
3. **А.М. Кондыбаева**, Г.А. Душанова, К.К. Кужибаева, Ж.Б. Дюсембаева, Г.А. Умутбаева. Роль транзиторно ишемической атаки в развитии ишемического инсульта.

- Вестник КазНМУ 2018; 2. с.113-115 [ISSN 2524-0684 \(Print\)](#). [ISSN 2524-0692 \(Online\)](#).
Индекс цитирования РИНЦ 2018г. – 403
4. **А.М. Кондыбаева**, С.У. Каменова, К.К. Кужибаева, Ж.Х. Желдыбаева, Ж.Б. Дюсембаева, Г.А. Умутбаева. Оценка функции глотания у больных в остром периоде инсульта. Вестник КазНМУ 2018; 3. с.85-87 [ISSN 2524-0684 \(Print\)](#). [ISSN 2524-0692 \(Online\)](#). Индекс цитирования РИНЦ 2018г. - 403
 5. T. Ivashchenko, R. Ye. Niyazova, Sh. A. Atambayeva, A. Yu. Pyrkova, D. E. Aisina, O. Yu. Yurikova, **A. Kondybayeva**, A. Akimniyazova, D. Bayzhigitova, A. A. Bolshoy. miRNA: achievements, misconceptions, perspectives. Известия НАН РК. Института биологии и биотехнологии. Серия Биологическая и Медицинская. 2018; 4(328). с.36-46 [ISSN 2224-5308 \(Print\)](#). [ISSN 2518-1629 \(Online\)](#)
- 5 тезисов – в сборниках зарубежных международных конференций (в том числе зарубежных – 5 и индексируемых в базе Scopus - 3).

1. **Kondybayeva**, S. Kamenova, K. Kuzhibaeva, M. Zhanuzakov, A. Sharaphanova. Stroke in Kazakhstan. European Stroke Journal, 2016, Vol.1(1). The 2-nd European Stroke Organisation Conference. с.59-60. [ISSN: 2396-9873 \(Print\)](#). [ISSN: 23969881 \(Online\)](#)
2. **Kondybayeva**, S. Kamenova, M. Zhanuzakov. Dementia in patients with Ischemic stroke in Almaty. International Journal of Stroke 2016, Vol. 11(3S) Abstracts for the 10th World Stroke Congress, 2016. с.162. [ISSN: 17474930 \(Print\)](#). [ISSN: 17474949 \(Online\)](#). [DOI: 10.1177/1747493016670567](#)
3. **Kondybayeva**, S. Kamenova, K. Kuzhibaeva, M. Zhanuzakov. Ischemic stroke in patients with overweight, obesity and comorbid disorders. International Journal of Stroke 2016, Vol. 11(3S) Abstracts for the 10th World Stroke Congress, 2016. с.251. [ISSN: 17474930 \(Print\)](#). [ISSN: 17474949 \(Online\)](#). [DOI: 10.1177/1747493016670567](#)
4. **Kondybayeva**, A.Akimniyazova, G.Duchshanova, S. Kamenova, A.Ivashchenko. The characteristics of miRNA interaction mRNA of ZFH3 gene and orthologs. Сборник тезисов Международной конференции «Clinical Proteomics. Postgenome Medicine». 30 октября – 1 ноября 2017г. Москва, Россия. с.121-122. [ISBN: 978-5-89152-024-0](#)
5. **Aida Kondybayeva**, Saltanat Kamenova, Murat Zhanuzakov. Cerebral infarction due to thrombosis transverse sinus. Interventional Neurology 2017, Vol.6, suppl.1. Society of Vascular and Interventional Neurology. 10th Annual Meeting and 5th Annual Stroke Center Workshop, Boston, MA, November 2017: Abstracts. с.9. [ISSN: 1664-9737 \(Print\)](#). [ISSN: 1664-5545 \(Online\)](#). [DOI: 10.1159/issn.1664-5545](#)

Объем и структура диссертации.

Диссертационная работа освещена на 147 страницах компьютерного текста.

Структурные элементы диссертации состоят из: введения, основной части (обзора литературы, материалы и методы, результатов исследования, обсуждения), заключения, практических рекомендаций и приложений.

Научная работа иллюстрируется 25 рисунками, 31 таблицами, 3 приложениями. Сведения об использованной литературе при написании диссертации содержат 312 источника, на русском и английском языках.