

РЕЦЕНЗИЯ

доктора медицинских наук Ольги Дмитриевны Шульги
на диссертационную работу Кондыбаевой Аиды Муратовны
«Клинические и патогенетические особенности инсульта в Казахстане»,
представленную на соискание степени доктора философии (PhD)
по специальности 6D 110 100 – «Медицина»

1. Актуальность темы исследования и соответствие её направлениям развития науки.

Кондыбаева Аида Муратовна посвятила свое диссертационное исследование актуальной в наше время проблеме острого нарушения мозгового кровообращения. На сегодняшний день это заболевание широко распространено, является причиной высоких уровней смертности и инвалидизации во всем мире. Изучение острейшего периода инсульта – один из фундаментальных подходов улучшения ситуации и, соответственно, показателей.

Диссертант изучала острейший период инсульта, который длится 24-72 часа. Указанная приоритетность и обозначила перспективу исследования, поскольку этот период ассоциирован с прогрессированием симптоматики, более высокой смертностью, худшими последствиями инсультов. Роль микроРНК в регуляции многочисленных клеточных процессов как терапевтической мишени и потенциального биомаркера для ранней диагностики патологических процессов, происходящих в организме в последние годы активно изучается.

Цель исследования – определение клинических особенностей и патогенетических механизмов прогрессирования ишемического инсульта в острейшем периоде, включая анализ генетических маркеров инсульта (miRNA) – автор сформулировала четко и конкретно.

Задачи работы соответствуют цели, изложенные достаточно четко, лаконично и определяют необходимость тщательного анализа исследуемых.

Полученные автором результаты диссертационного исследования направлены на решение важной прикладной задачи и могут быть применены для организации помощи больным с ишемическим инсультом в острейшем периоде.

Результаты молекулярно - генетического исследования, в том числе созданная база генов-кандидатов, участвующих в развитии инсульта, как и база микроРНК для определения влияния микроРНК на экспрессию генов-кандидатов может стать основой для разработки дальнейших молекулярно-лабораторных исследований ассоциаций микроРНК и генов кандидатов инсульта.

Исследования Кондыбаевой А.М. будут способствовать новым направлениям в изучении инсульта и могут привести нас к открытию новых идей для дальнейшего развития профилактики и реабилитационных методов лечения ишемического инсульта.

2. Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертационная работа имеет концепцию, для обоснования которой автором разработан четкий, логический дизайн, построенный на основе доказательной медицины (материал, принцип формирования групп, методы и анализ результатов исследования).

Автор лично выполнила большой объем работы. Рецензируемая диссертационная работа состоит из двух частей: клинической и молекулярно-генетической. Автором исследована репрезентативная выборка пациентов: 663 пациента, в том числе 48 с летальным исходом в острейшем периоде ишемического инсульта. Количественный анализ динамики изучаемых параметров у этих пациентов (биохимические показатели, объём инфаркта мозга, АД, ЧСС, ЧД и т.д.) проведен масштабно, как и сопоставление их с результатами оценочных международных шкал, а также течением ИИ и исходами.

Молекулярное генетическое исследование автор выполнила в Научно-исследовательском институте проблем биологии и биотехнологии Казахского национального университета имени аль-Фараби.

Вполне адекватны и достаточны для заявленной цели работы объем проведенного исследования и его дизайн. Достаточны и обоснованы методологический подход, научная новизна и практическая значимость.

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, которые заканчивается выводами, заключения, практических рекомендаций, списка литературы.

Библиографический список состоит из 312 работ. Работа основательно проиллюстрирована 31 таблицей и 25 рисунками, приложениями. В приложении приведены патент на промышленный образец, акты внедрения результатов научно-исследовательской работы в практическое здравоохранение.

Из этого следует, что полученные результаты, научные положения и выводы, выносимые на защиту, обоснованы и соответствуют целям и задачам диссертационного исследования.

3. Новизна и практическая значимость результатов исследования.

Избранная тема диссертационного исследования досконально обоснована автором и соответствует приоритетным направлениям современной науки, что подробно отображено в литературном обзоре со ссылками на современные сведения мировых источников. Единый стиль при изложении материала выдержан в соответствии с поставленной целью и задачами исследования.

Перспективное когортное исследование по изучению ранней выживаемости пациентов с различными патогенетическими подтипами ишемического инсульта в острейшем периоде – наиболее существенный результат лично автора, достигнутый в соответствии с возможностями современной медицины (крупного

регионального нейроинсультного центра Казахстана). 663 случая клинической картины ишемического инсульта, из которых у 48 отмечен летальный исход в острейшем периоде (первые 24-72 часа), диссертант тщательно проанализовала.

В соответствии с современными методическими требованиями, для анализа полученных данных всесторонне и на высоком научном уровне автор задействовала количественные шкалы и технологии - для комплексной оценки клинических, лабораторных, инструментальных исследований.

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнения. Еще один результат исследования, который, благодаря новизне и соответствию мировым научным исследованиям является существенным – это современный методический подход, основанный на определении характеристик взаимодействия миРНК с мРНК кандидатных генов инсульта с учетом уровня экспрессии генов и выявлении наиболее эффективных ассоциаций миРНК и их генов-мишеней при инсульте.

Полученные данные автор систематизировала с учетом утвержденных мировых стандартов. О достоверности полученных результатов и обоснованности выводов исследования объективно судить позволяет статистическая программная обработка с применением современных методов «IBM SPSS Statistics version 23» для Windows.

Автор установила факторы прогрессирования неврологических симптомов, которые приводят к ранней летальности, а также дала оценку функциональных исходов в острейшем периоде ишемического инсульта. Также диссертант дала оценку ранней выживаемости (24-72 часов) больных в зависимости от клинических и лабораторных характеристик, факторов риска инсульта, функционального исхода и патогенетических подтипов ишемического инсульта.

Впервые в Казахстане автор использовала статистические методы для оценки прогностических факторов ранних исходов ИИ в острейшем периоде: в частности, проведен расчет дожития, среднее время выживания в годах пациентов по Каплан-Майеру, дискриминантный анализ, множественная регрессия Кокса, метод анализа нейронных сетей. Также впервые автор применила метод машинного интеллекта «нейронные сети», который позволил спрогнозировать смерть 9,5% пациентов с ИИ (97,4% правильных ответов) при ухудшении показателей сердечно-сосудистой системы.

С помощью программы MirTarget, диссертант вычислила количество сайтов связывания на мРНК соответствующего гена для миРНК. Нарушение экспрессии *ZFNХ3* связано с взаимодействием 26 миРНК с мРНК гена. Результат указывает на то, что *miR-26* связанный с геном мишенью *ZFNХ3* влияет на постишемический церебральный ангиогенез, что этот результат позволяет использовать в разработке метода диагностики развития инсульта.

4. Подтверждение опубликованных основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации.

Основные положения диссертации отображены в трех опубликованных автором статьях, индексированных в информационных базах Scopus и Web of Science.

Опубликованы пять статей в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан. В сборниках зарубежных международных конференций - 5 тезисов (в том числе индексируемых в базе Scopus- 3). Положения диссертационной работы и основные выводы изложены и обсуждены на международных конференциях (США, Испания, Индия, Казахстан).

Научные результаты подтверждены двумя актами внедрения в практическое здравоохранение, а также патентом на промышленный образец «тренажер Cognitellect» (№2692 от 18.09.2017г.) для применения в клинической практике.

5. Оценка самостоятельности докторанта, достоверности результатов, внутреннего единства диссертации и академической честности.

Диссертационная работа на тему: «Клинические и патогенетические особенности инсульта в Казахстане», выполненная Кондыбаевой А.М. и представленная на соискание степени доктора философии (PhD) является самостоятельным научным трудом. Полученные автором данные обладают внутренним единством, все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны. Комплексный подход в изучении проблемы позволил получить результаты, которые соответствуют поставленным в диссертации целям и задачам. Предложенные автором новые решения имеют научно-практическое значение.

Перспективное когортное исследование Кондыбаевой А. М., проведенное в Казахстане, ориентировано на определение клинических особенностей и патогенетических механизмов прогрессирования ишемического инсульта в острейшем периоде, включая анализ генетических маркеров инсульта (miRNA).

В диссертационном исследовании автор определила факторы прогрессирования неврологических симптомов, которые приводят к ранней летальности. Также она дала оценку функциональных исходов в острейшем периоде ишемического инсульта. Математическая модель прогностических факторов ранних исходов ИИ в острейшем периоде, разработанная Кондыбаевой А. М., также представляет новизну. Методика анализа нейронных сетей, использованная в исследовании, дала возможность провести расчет дожития после перенесенного ИИ. Ранняя выживаемость пациентов с различными патогенетическими подтипами ишемического инсульта в острейшем периоде доказана и научно обоснована, изучена зависимость прогрессирующего течения от клинических, лабораторных характеристик и факторов риска инсульта.

Исследования молекулярных основ развития ишемического повреждения мозга и поиск возможностей управления экспрессией генов, вовлеченных в реализацию клеточной гибели в условиях ишемии, в том числе роль микроРНК,

также весьма значительны. Ассоциации miRNA и генов-мишеней, которые могут служить маркерами для диагностики ишемического инсульта, определены. 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.

Таким образом, диссертация содержит новые научно обоснованные результаты, которые в целом имеют важное значение для развития научных направлений в области молекулярной биологии, ангионеврологии и организации здравоохранения.

Диссертант придерживается принципа академической честности. Написанная работа оригинальна, что подтверждается справкой соответствия с технологией системы «Антиплагиат» от 21.02.2020г. АО «Национального центра государственной научно-технической экспертизы».

6. Соответствие аннотации содержанию диссертации.

Аннотация представленная Кондыбаевой Аидой Муратовной, полностью соответствует содержанию диссертации.

7. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации.

Текст диссертации, как по содержанию, так и редакционно, изложены и оформлено соискателем качественно. Работа хорошо иллюстрирована, приведенный иллюстративный материал помогает восприятию и оценке полученных результатов. Принципиальных замечаний к диссертационной работы нет. Как замечания следует отметить, что было бы целесообразно привести клинические примеры как дополнительную иллюстрацию полученных данных и сделанных выводов. В тексте встречается незначительное количество терминологических и стилистических ошибок, которые были обсуждены с автором и исправлены. Основные научные положения и выводы автора не подлежат сомнению.

8. Заключение о соответствии диссертации требованиям Правил присуждения степеней и возможности присуждения докторанту степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 - «Медицина».

Диссертационная работа Кондыбаевой Аиды Муратовны на тему: «Клинические и патогенетические особенности инсульта в Казахстане», представленная на соискание степени доктора философии (PhD), является законченным научно-исследовательским трудом. Работа выполнена автором самостоятельно, на высоком уровне и направлена на решение актуальной

проблемы, имеющей существенное значение для ведения пациентов с различными патогенетическими подтипами ишемического инсульта в острейшем периоде. Полученные результаты имеют теоретическое и практическое значение.

Работа отвечает требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней, предъявляемым к диссертациям, а ее автор Кондыбаева Аида Муратовна заслуживает присуждения ученой степени PhD по специальности 6D 110 100 «Медицина».

Доктор медицинских наук,
Невролог высшей категории,
Заведующая неврологическим отделением
Коммунального Предприятия
«Волынская областная клиническая больница»,
Эксперт управления здравоохранения
Волынского областного совета
по специальности «неврология»



О.Д. Шульга

