

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Титова Бориса Васильевича
«Полиморфизм генов, белковые продукты которых играют роль в развитии
воспаления при ишемическом инсульте», представленной на соискание
учёной степени кандидата медицинских наук
по специальности 03.01.04 (биохимия)

Актуальность и своевременность диссертационной работы Б.В. Титова обусловлена широкой распространенностью цереброваскулярных заболеваний, занимающих лидирующее положение среди важнейших медицинских и социально-экономических проблем, являющихся одной из главных причин высокого уровня смертности и инвалидизации населения в РФ. В связи с этим исследования в области изучения и прогнозирования факторов риска, поиск биохимических маркеров развития и неблагоприятного течения церебральной ишемии представляют несомненную ценность.

Многофакторность патогенеза прогрессирующего характера ишемического повреждения головного мозга известна, в соответствии с фундаментальными представлениями, к традиционным факторам риска относят нарушения липидного и углеводного обмена, артериальную гипертензию, заболевания сердца, а также ряд факторов экзогенного воздействия (курение). Однако, в последнее время, все чаще внимание исследователей обращается к генетическим факторам-риска инсульта, утверждается роль дисбаланса цитокинов, возникновения локальных воспалительных реакций, которые считаются важнейшими причинами микроциркуляторного кризиса. Изучение и обнаружение таких факторов, по мнению ангионеврологов, может облегчить построение индивидуальных программ эффективной профилактики и лечения. Именно поэтому научный поиск и основные усилия диссертанта были направлены на изучение роли белковых продуктов в развитии воспаления при ишемическом инсульте.

Результаты работы, являясь новаторскими, существенно развивают представления о причинах прогрессирующей поврежденности вещества головного мозга при ишемии.

В ходе выполнения работы, диссертантом впервые в России проведен поиск, как одиночных, так и композитных маркеров острой церебральной ишемии среди 11 полиморфных участков 8 генов-кандидатов, играющих роль в развитии воспаления при инсульте. Диссертантом показано участие медиатора острой фазы воспаления интерлейкина 6 (ИЛ-6) в регуляции синтеза фибриногена, играющего роль в формировании ишемии мозгового вещества. Несомненным достоинством исследования является проведение сравнительного анализа генетических маркеров предрасположенности к инульту, как для общих групп больных, пациентов без анамнестических указаний и инструментальных данных о нарушении мозгового

кровообращения (контрольная группа), так для пациентов, стратифицированных по гендерному признаку или возрасту с развитием церебральной ишемии.

Б.В. Титовым впервые показана ассоциация носительства аллелей полиморфных участков 49A>G гена *CTLA4*, 41G>A и 87C>T гена *PDE4D*, -590C>T гена *IL4*, -308A>G гена *TNF*, 252G>A гена *LTA*, -174G>C гена *IL6*, 874A>T гена *IFNG*, -509C>T, 869T>C и 915G>C гена *TGFBI* с развитием ишемии головного мозга у этнических русских. В исследовании выявлено, что наиболее значимый вклад в развитие инсульта вносят гены *IL6*, *PDE4D* и *TGFBI*. Белковые продукты этих генов участвуют в формировании патогенетических событий на различных стадиях. В работе автор демонстрирует, что наблюдавшиеся при межгрупповом сравнении ассоциации аллелей и/или генотипов каждого из этих участков с фактом церебральной ишемии сохраняются при разделении на подгруппы по полу или по возрасту (не менее, чем в одной из подгрупп).

Результаты исследования позволили диссертанту подтвердить распределение в составе сочетаний аллелей/генотипов в общей группе, которое, в целом, сохраняется при стратификации рисков по гендерному признаку. При этом, у женщин был выявлен новый компонент предрасполагающего к ишемии сочетания - аллель *LTA*252G*.

Важным результатом диссертационной работы является детальный анализ ассоциации носительства аллелей и генотипов полиморфного участка - 174G > C гена *IL6* с уровнями фибриногена и показателями тромбоцитарного гемостаза в плазме крови. Автором продемонстрировано, что значимые различия в концентрациях фибриногена и между показателями тромбоцитарного гемостаза в плазме крови у носителей различных аллелей и генотипов полиморфного участка -174G>C гена *IL6* отсутствуют. Также в работе показано, что аллели или генотипы полиморфных участков генов *IL6*, *PDE4D* и *TGFBI* являются индивидуальными факторами риска и прямо не ассоциированы с ишемическим инсультом.

Полученные диссертантом результаты имеют важное практическое значение, а выявленные одиночные аллели и генотипы и/или сочетания аллелей, могут быть использованы в качестве маркеров при определении предрасположенности к острой ишемии головного мозга у этнических русских.

Автореферат изложен доступно, материал сгруппирован логично, аналитический текст оснащен пояснениями, дает представление о проделанной работе. Работа выполнена на высоком научном уровне с использованием современных статистических методов обработки материала. Достоверность полученных сведений определяется однородностью клинического материала и достаточным объёмом выборки. Сформулированные задачи и

положения достаточно полно обеспечены выводами и практическими рекомендациями. Основные результаты опубликованы в 5 печатных работах и 5 материалах конференций.

Заключение.

Диссертационная работа Титова Бориса Васильевича «Полиморфизм генов, белковые продукты которых играют роль в развитии воспаления при ишемическом инсульте» является самостоятельным, квалификационным научным исследованием, выполненным на актуальную тему. В диссертации решена медико-социальная задача, имеющая важное теоретическое и практическое значение – проведен комплексный анализ возможной ассоциации носительства аллелей и генотипов однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов-кандидатов системы воспаления, а также их сочетаний с развитием острого ишемического повреждения головного мозга.

По новизне выводов, сделанных на основании всестороннего анализа фактического материала, их теоретической и практической значимости работа соответствует требованиям п. 9 Положения ВАК РФ о порядке присуждения ученых степеней, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 (биохимия), а ее автор достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук.

16 мая 2014 г.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ДИРЕКТОРА ПО НАУЧНОЙ РАБОТЕ

СПб НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

профессор

И. А. ВОЗНЮК

ГБУ «СПб НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»
192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3
тел: (812) 774-86-75
e-mail: voznjouk@emergency.spb.ru

Подпись профессора Игоря Алексеевича Вознюка «заверяю»

Начальник отдела кадров

ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе



Е.В. Макосова