

Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации



Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»
(НИИ КПССЗ)

Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002
тел. 8 (3842) 643-308, факс 8 (3842) 643-410
e-mail: reception@kemcardio.ru
www.kemcardio.ru
ОКПО 55608705; ОГРН 1034205024479;
ИНН/КПП 4205012290/420501001

№ _____

На № _____

от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор НИИ КПССЗ,
член-корр. РАН Барбараш О.Л.

«01» *декабрь* 2020 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Садиковой Регины Ильгизовны на тему «Клинико-иммунологические и генетические предикторы эндотелиальной дисфункции у больных инфарктом миокарда», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни

Актуальность темы диссертационной работы. По данным ВОЗ ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирают более 16 млн. человек. Инфаркт миокарда (ИМ) занимает лидирующее положение в структуре заболеваемости, смертности и инвалидности населения экономически развитых стран мира. В настоящее время участие процессов воспаления в развитии атеросклероза подтверждено многими учеными. Установлено, что в основе дестабилизации атеросклеротической бляшки лежит воспалительная реакция, значимая роль при этом отводится цитокинам МСР-1, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, которые стимулируют выработку С-реактивного белка в гладкомышечных клетках сосудов, усугубляя

воспалительный процесс в стенке сосудов и эндотелиальную дисфункцию. Установлено, что баланс про- и противовоспалительных факторов, соотношение протеиназы/ингибиторы определяют течение ИМ, а также скорость ремоделирования поврежденных тканей в постинфарктном периоде. В последние годы внимание исследователей привлечено к молекулам моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF), а также анализу распределения частот генотипов полиморфных маркеров генов-кандидатов как возможных предикторов в развитии эндотелиальной дисфункции. Изучение генетических аспектов развития ИМ может помочь в оценке персонифицированной восприимчивости к средовым факторам, уточнить подходы к формированию индивидуальных программ профилактики ИМ. Таким образом, диссертационное исследование Садиковой Р.И. посвященное изучению клинико-иммунологических и генетических предикторов эндотелиальной дисфункции при ИМ, включающее исследование специфических маркеров воспаления – цитокинов, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), компонентов апоптоза в патогенетических реакциях постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка, а также анализ ассоциаций полиморфных локусов генов-кандидатов предикторов эндотелиальной дисфункции, представляется актуальным и значимым для фундаментальной и клинической медицины.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научная новизна исследования и полученных результатов не вызывает сомнений. Автором проведено сопоставление концентраций хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), компонентов апоптоза с биомаркерами субклинического воспаления, а также клиническими показателями у пациентов с ИМ и у здоровых, а также оценена их роль в формировании эндотелиальной дисфункции и патологического ремоделирования миокарда левого желудочка. Установлено, что высокие концентрации провоспалительных цитокинов, хемокинов MCP-1 и VEGF,

гуморальных компонентов апоптоза у больных с Q-ИМ ассоциированы с исходной клинической тяжестью пациентов, а также с наличием значимых коморбидностей - гипертонической болезни, дислипидемии. Выявление дополнительной коморбидности при ИМ ассоциируется с тяжестью эндотелиальной дисфункции и патологическим постинфарктным ремоделированием миокарда левого желудочка в виде систолической и диастолической дисфункций. В работе впервые был проведен анализ частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов молекул адгезии VCAM1 и селектина P, генов хемокинов CCL2 и VEGFA, генов эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) и гена *DDAH1* у больных инфарктом миокарда. Показан высокий риск развития ИМ с возникновением эндотелиальной дисфункции у носителей генотипов *VCAM1**A/*C, *CCL2**G/*G, *DDAH1**T/*T. Установлено наличие значимых ассоциаций между показателями ремоделирования сосудов с маркерами воспаления, эндотелиальной дисфункции и частотой генотипов полиморфных маркеров генов *VCAM1*, *CCL2*, *VEGF*, *DDAH*. У больных Q-ИМ с наличием в анамнезе артериальной гипертензии носительство генотипов *CCL2**G/*G и *VEGFA**I/*D, выявлен высокий риск развития ИМ, по сравнению со здоровыми, что подтверждает вклад артериальной гипертензии в развитие эндотелиальной дисфункции.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Диссертационное исследование Садиковой Регины Ильгизовны представляет несомненную научно-практическую значимость. Полученные результаты позволили установить, что при ИМ высокую клиническую значимость имеют: хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), компоненты апоптоза в патогенетических реакциях ремоделирования миокарда левого желудочка и эндотелиальной дисфункции. Установлено, что высокие концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β ассоциируются с эндотелиальной дисфункцией. Автором подтверждено, что значимое увеличение содержания компонентов апоптоза и высокая активность каспаз (K4 и K8) ассоциируются с нарушениями морфогенеза и клеточного гомеостаза при системном воспалении как одним из механизмов эндотелиальной

дисфункции при ИМ. Проведенный анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных маркеров генов-кандидатов предикторов эндотелиальной дисфункции выявил высокий риск развития инфаркта миокарда у носителей генотипов *VCAM1**A/*C, *CCL2**G/*G, *DDAH1**T/*T. Выделение генетических маркеров повышенного риска ИМ позволит в перспективе использовать эти данные для первичной профилактики ИМ.

Структура и содержание работы.

Диссертационная работа Садиковой Регины Ильгизовны оформлена по традиционной форме и состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы, включающего 121 отечественных и 195 зарубежных работ.

Введение отражает актуальность проблемы, цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, внедрение и апробацию результатов работы. В обзоре литературы приведены данные о факторах риска сердечно-сосудистой патологии. Эндотелиальная дисфункция рассмотрена как одна из причин дальнейшего развития и прогрессирования атеросклероза, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда с последующим развитием ремоделирования миокарда левого желудочка и хронической сердечной недостаточности. Автором представлены убедительные данные о роли воспаления сосудистой стенки с повышением экспрессии молекул адгезии, провоспалительных цитокинов и хемокинов. Определена роль генетических факторов в развитии ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Показана значимость клеток эндотелия в синтезе молекул адгезии и очага воспаления вследствие повышения экспрессии хемокинов и провоспалительных цитокинов. Раскрытие роли генетических факторов позволяет определить основные звенья в развитии инфаркта миокарда.

В работе на достаточном с точки зрения статистики материале автором подробно представлены данные по инфаркту миокарда в зависимости от наличия артериальной гипертензии, изучено состояние липидного спектра, показатели

гемостаза, структура и функция сосудистой стенки при различном клиническом течении заболевания, отдельно анализируется характер нарушений цитокинового профиля, активность апоптоза. Полученные данные выявили нарушения цитокиновой регуляции с активацией острого воспаления, повышения активатора агрегации тромбоцитов и ангиогенеза сосудистого русла. Множественный корреляционный анализ позволил установить связь маркеров эндотелиальной дисфункции с полиморфными локусами генов хемокинов и молекул адгезии. Это дает возможность определить риски заболеваемости больных инфарктом миокарда и вероятность осложнений.

В главе «Заключение» представлен обобщенный анализ полученных результатов, сопоставленный с данными зарубежных и отечественных ученых.

В целом, диссертация хорошим научным языком, адекватно применяются научные термины. Все представленные задачи успешно решены в ходе научного исследования. Выводы полностью соответствуют полученным результатам и вытекают из цели работы в соответствии с поставленными задачами. Полученные результаты обоснованы дизайном исследования и обработаны методами современной статистики. Результаты исследования отражены в 12 научных работах, из них 6 – в журналах рекомендованных ВАК, а также 2 – в журналах, индексируемых в Scopus.

Обоснованность научных положений и выводов

Обоснованность положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций подтверждается адекватным выбором дизайна исследования, достаточным объемом клинического материала. Использование современных методов статистической обработки, тщательный анализ полученных результатов позволили установить ряд новых, важных научных положений, имеющих ценность для кардиологов и терапевтов. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации убедительно аргументированы и обоснованы результатами собственных исследований.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Материалы проведенного исследования и выводы рекомендуются для использования в практическом здравоохранении – в работе врачей общей врачебной практики, кардиологов в усовершенствовании программ лечебно-диагностических мероприятий как в стационаре, так и в амбулаторно-поликлинической сети. Материалы диссертационной работы могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов при чтении лекций и проведении практических занятий для студентов, включены в план занятий с клиническими ординаторами. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, отражает ее основные положения, результаты и выводы, дают полное представление о проделанной работе.

Вопросы к работе:

При общей положительной оценке диссертационной работы Садиковой Регины Ильгизовны имеется вопрос:

1. Рассматривались ли инструментальные методы оценки эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИМ?

Заключение

Диссертационная работа Садиковой Регины Ильгизовны на тему: «Клинико-иммунологические и генетические предикторы эндотелиальной дисфункции у больных инфарктом миокарда», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук Муталовой Э.Г., является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научно-практической задачи по определению взаимосвязи иммунного воспаления, реакции апоптоза лимфоцитов периферической крови, индукции молекул клеточной адгезии в развитии эндотелиальной дисфункции при инфаркте миокарда. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013

№842 (в ред. Постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Садикова Регина Ильгизовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании отдела клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Протокол № 7 от 30.11.2020 г.).

Заведующий отделом клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ), доктор медицинских наук, доцент (14.01.05 – кардиология, медицинские науки)

Василий Васильевич Кашталап

Подпись доктора медицинских наук, доцента, заведующего отделом клинической кардиологии НИИ КПССЗ

Кашталап Василия Васильевича заверяю

Ученый секретарь НИИ КПССЗ, к.м.н.

Яна Владимировна Казачек



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ). Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д.6. Тел.: 8(3842) 643-153, факс: 8(3842) 643-308.

e-mail: kashvv@kemcardio.ru

www.kemcardio.ru

01.12.2020 г.