

## **ОТЗЫВ** **официального оппонента**

**о диссертационной работе 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 (медицинские науки)**

### **Актуальность диссертационной работы**

Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующее положение по распространенности и тяжести течения среди населения во всем мире, а инфаркт миокарда определяется высокой частотой тяжелых осложнений и смертельных исходов, что диктует необходимость дальнейшего поиска новых эффективных методов диагностики, лечения и профилактики. Именно процессы локального и системного воспаления в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца, в том числе, инфаркта миокарда, является ключевыми. На сегодняшний день выявлены основные факторы риска развития ишемической болезни сердца, в частности инфаркта миокарда, но остаются неясными генетические аспекты развития заболевания, тогда как именно они определяют индивидуальную восприимчивость к неблагоприятным факторам внешней среды и зачастую могут стать основополагающими для эффективной первичной и вторичной профилактики данной патологии. Несмотря на то, что уже учеными установлены сведения о взаимосвязи функции эндотелиоцитов и генетических факторов в патогенезе инфаркта миокарда, однако, данные анализа клинических показателей, факторов воспалительного ответа с параметрами генетического полиморфизма генов-кандидатов эндотелиальной дисфункции в развитии инфаркта миокарда существенно ограничены. По-прежнему, недостаточно изучены аспекты реактивности сосудов и предикторы иммунной системы в возникновении и течении инфаркта миокарда.

Диссертационная работа Садиковой Р.И. посвящена решению данной научной проблемы: изучение влияния факторов воспаления на функцию эндотелия, роль генетического полиморфизма генов-кандидатов эндотелиальной дисфункции у больных инфарктом миокарда. Автор диссертационной работы предприняла попытку проанализировать все эти данные и выявила значимые взаимосвязи, влияющие на течение и прогноз данного заболевания. Все это определяет актуальность и перспективность предложенного направления.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

В диссертационном исследовании проведен комплексный анализ провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6), определены сывороточные концентрации хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), детально изучены компоненты апоптоза лимфоцитов больных

инфарктом миокарда. Изучены ассоциации полиморфных маркеров генов молекул адгезии (селектин Р, VCAM1), хемокина CCL2 (MCP-1), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFA), а также ферментов, контролирующих содержание оксида азота (NOS3, DDANH1) с риском развития инфаркта миокарда, а также комплексная оценка состояния сосудов и процессы постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка. Автор выявил тесные взаимосвязи факторов воспалительного ответа, компонентов апоптоза, с показателями сосудистой стенки крупных сосудов и постинфарктного ремоделирования с параметрами результатов молекулярно-генетических исследований.

#### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность результатов исследования основывается на достаточном количестве пациентов с инфарктом миокарда, включенных в исследование, адекватных критериях отбора, подробной оценке данных отечественных и иностранных ученых по теме диссертационной работы. Для интерпретации полученных результатов применены современные методы статистической обработки. Выводы и практические рекомендации были сделаны на основе данных, полученных в ходе исследования.

Научная новизна и практическая значимость данной работы несомненна. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным цели и задачам диссертационного исследования, обоснованно следуют из полученных результатов.

#### **Научная и практическая значимость полученных результатов**

Полученные результаты, выводы и рекомендации данной диссертационной работы имеют высокую степень значимости для науки и практического здравоохранения в целом.

В данной работе автор впервые проводит сопоставление значимости провоспалительных цитокинов, компонентов апоптоза, хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) с клинико-лабораторными данными больных инфарктом миокарда, проанализирован вклад в патогенез дисфункции эндотелия и формирования постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка.

Проведен анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных генов молекул адгезии (селектин Р, VCAM1), хемокина CCL2 (MCP-1), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFA), а также ферментов, контролирующих содержание оксида азота (NOS3, DDANH1), кроме того, выявлены достоверно значимые ассоциации данных показателей со степенью дисфункции эндотелия. Таким образом, научная значимость данной работы определяется результатами комплексного подхода

изучения клинических, иммунных и генетических предикторов эндотелиальной дисфункции у пациентов инфарктом миокарда.

Основные положения диссертационной работы имеют значимое практическое значение, представляют возможность прогнозировать неблагоприятные исходы изучаемой патологии, а обнаружение ассоциаций полиморфных локусов генов-кандидатов эндотелиальной дисфункции с риском развития инфаркта миокарда помогут выделить группы риска.

Результаты выполненной диссертационной работы, выводы и практические рекомендации могут быть использованы в клинической практике врачами терапевтами, кардиологами.

### **Содержание, завершенность и оформление работы**

Диссертационная работа изложена на 163 страницах машинописного текста и состоит из разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результатам и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Список литературы содержит 121 отечественных и 195 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 29 таблицами и 17 рисунками.

Во введении автором полно осыящена актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и практическое значение работы, отражены основные положения выносимые на защиту, приведены сведения об апробации, о внедрении диссертационного исследования в практическое здравоохранение. Литературный обзор в полной мере раскрывает актуальность изучаемой в диссертации проблемы, подробно описан вклад факторов риска, а также течение и прогноз заболевания. Отдельно автором выделены функции эндотелия и ключевые моменты патогенеза эндотелиальной дисфункции. Ремоделирование периферических сосудов и основные звенья данной патологии отражены в отдельном разделе. Подробно изложена роль цитокинов как основных показателей воспалительной реакции и вклад генетических факторов в патогенезе ишемической болезни сердца, в частности инфаркта миокарда.

В главе материалы и методы представлена подробная клиническая характеристика больных инфарктом миокарда, кроме того, детально описаны иммунологические и генетические методы исследования, проведенные в диссертационной работе. Статистические методы, использованные в диссертации, являются современными и соответствуют целям и задачам исследования.

Собственные исследования диссертационной работы, представленные в третьей главе, описаны достаточно подробно, а полученные результаты тщательно проанализированы автором. Выявленные в ходе исследования высокие концентрации провоспалительных цитокинов, а также хемоаттрактантного протеина MCP-1 позволяют определить роль иммунного воспаления при инфаркте миокарда. Кроме

того, автор утверждает, что возникшие иммунные нарушения, сопровождающиеся увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, а также апоптозом с нарушением Fas-зависимых механизмов как проявление системного иммунного воспаления раскрывают ключевые моменты дисфункции эндотелия. Повышенные сывороточные уровни сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF выступают в роли активатора агрегации тромбоцитов и неоангиогенеза. Изученное автором постинфарктное ремоделирование миокарда левого желудочка также объясняется как один из механизмов срочной компенсаторной реакции миокарда.

В ходе множественного корреляционного анализа полученных данных выявлены ассоциации генетических факторов с маркерами дисфункции эндотелия. Наиболее тесные взаимосвязи были выявлены между показателями ремоделирования сосудов и уровнем артериального давления, а также маркерами некроза миокарда, цитокинами ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, фактором роста – VEGF, воспаления – MCP-1 и полиморфизмами генов *VCAM1*, *VEGFA*, *CCL2*, *DDAH1*.

Обсуждение полученных результатов диссертационного исследования выполнено критично, с использованием данных отечественных и зарубежных исследователей.

Выводы и практические рекомендации структурированы и логично следуют из поставленных цели и задач, основываются на полученных статистически значимых результатах диссертационного исследования.

#### **Полнота отражения результатов диссертационной работы в научных изданиях**

По теме диссертационной работы опубликовано 12 научных работ, из них 6 – в журналах рекомендованных ВАК, а также 2 – в журналах, входящих в базу данных Scopus. Статьи полностью отражают суть и содержание диссертации.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации Садиковой Регины Ильгизовны на тему «Клинико-иммунологические и генетические предикторы эндотелиальной дисфункции у больных инфарктом миокарда» полностью соответствует содержанию диссертации, отражает ее основные положения, результаты и выводы, дают полное представление о проделанной работе.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе соискателя в целом.**

Диссертационная работа Садиковой Р.И., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, объемное исследование, в котором решены задачи, имеющие существенное значение для теоретической и практической медицины, а автор является сложившимся научным работником.

Принципиальных замечаний нет.

## 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, является самостоятельным, законченным научно-квалификационным трудом и содержит решение актуальной научной задачи по определению клинико-иммунологических и генетических предикторов эндотелиальной дисфункции при инфаркте миокарда. По своей актуальности, объемам и методам проведенных исследований, научному содержанию, новизне, достоверности и значимости результатов диссертационная работа соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Садикова Регина Ильгизовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки).

Официальный оппонент:



Гапон Людмила Ивановна,  
доктор медицинских наук (14.01.04 – Внутренние болезни), профессор (14.01.05 – Кардиология), заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующая научным отделом клинической кардиологии, отделением артериальной гипертонии и коронарной недостаточности Тюменского кардиологического научного центра – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»  
625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111  
Телефон: +7 (3452) 68-76-73  
E-mail: [gapon@infarkta.net](mailto:gapon@infarkta.net)  
Факс: +7 (3452) 20 - 53 - 49  
Сайт: <http://www.infarkta.net>

Даю согласие на обработку  
моих персональных данных



Гапон Л.И.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Гапон Л.И. заверяю.  
Ученый секретарь Тюменского кардиологического  
научного центра – филиала Томского НИМЦ,  
кандидат биологических наук



17.11.2022

Мартынова Е.А.

