

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Ложкиной Натальи Геннадьевны на диссертацию 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 избранной темы. Ишемическая болезнь сердца занимает лидирующее положение в структуре заболеваемости, смертности и инвалидности населения, а доля инфаркта миокарда составляет 13 % смертности от ишемической болезни сердца. Таким образом, инфаркт миокарда становится наиболее опасным из острых проявлений ишемической болезни сердца, где в подавляющем большинстве случаев причиной заболевания становится нестабильная атеросклеротическая бляшка в коронарных артериях. В основе дестабилизации атеросклеротической бляшки лежит воспалительный процесс, где важная роль отводится провоспалительным цитокинам, которые стимулируют продукцию эндотелиоцитами молекулы межклеточной адгезии, принимают участие в регуляции клеточного цикла, дифференцировке и апоптозе клеток. Представляется перспективным использование комплексной оценки цитокинов, компонентов апоптоза в механизмах развития эндотелиальной дисфункции у пациентов инфарктом миокарда.

В развитии ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда происходит взаимодействие генетических и средовых факторов. Изучение роли генетических факторов развития инфаркта миокарда, безусловно, представляет значительный интерес. В настоящее время наиболее популярным является метод анализа ассоциаций с заболеванием полиморфных локусов генов-кандидатов синтеза белков, участвующих в патогенезе инфаркта миокарда. Особенно ценны гены, кодирующие белки, вовлеченные в развитие эндотелиальной дисфункции, системного воспаления и поражения сосудистой стенки. Таким образом, согласно литературным данным, в патогенезе инфаркта миокарда важное место отведено системному воспалению, доказано участие молекул межклеточной адгезии в процессах атерогенеза и тромбообразования в пусковом механизме

эндотелиальной дисфункции, однако недостаточно оценена роль генетических факторов как предикторов эндотелиальной дисфункции, их взаимосвязи с иммуновоспалением и с клиническими проявлениями. Изучение влияния воспаления на функцию эндотелия, взаимосвязь с молекулами адгезии и реакцией апоптоза, роли генетического полиморфизма у больных инфарктом миокарда определяют актуальность диссертационного исследования.

Уровень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, которые представлены в диссертации, довольно высок, поэтому не вызывает возражений. В работе верно выбраны методы статистического анализа с целью обоснования выводов. Стоит отметить правильность поставленных задач, которые обусловлены целью работы. Объем материала, использованный в диссертации, достаточен для формулирования обоснованных заключений.

Научная новизна, достоверность и ценность научных положений, выводов и рекомендаций. Проведена комплексная оценка состояния цитокиновой сети и моноцитарно/макрофагальных факторов воспаления, определена степень их участия в апоптозе лимфоцитов больных инфарктом миокарда. Определена сывороточная концентрация хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Изучен полиморфизм генов молекул адгезии (селектин P, VCAM1), хемокина CCL2 (MCP-1), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFA), а также ферментов, контролирующих содержание оксида азота (NOS3, DDANH1).

Автором проанализирована корреляция между показателями ремоделирования сосудов, клиническими данными, параметрами воспалительного ответа, компонентов апоптоза с полиморфными маркерами генов-кандидатов эндотелиальной дисфункции. Новизна полученных результатов работы Садиковой Р. И. определяется также тем, что впервые изучена роль иммуновоспаления в развитии эндотелиальной дисфункции, проведен анализ возможного влияния полиморфизмов генов на риск развития инфаркта миокарда.

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством пациентов, включенным в исследование, детальным анализом

набранного материала, обработкой полученных результатов с применением современных методов статистического анализа медицинских данных. Степень обоснованности научных положений диссертационной работы Садиковой Р.И. определена верификацией эндотелиальной дисфункции при инфаркте миокарда, основанной на общепринятых методах клинического, иммунологического, генетического исследования. Выводы и практические рекомендации базируются на результатах, полученных в ходе диссертационного исследования. В процессе работы проведен анализ достаточного объема отечественных и иностранных источников литературы.

В работе впервые проведено сопоставление фактора воспаления хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), компонентов апоптоза с биомаркерами воспаления, клиническими и лабораторными показателями у пациентов инфарктом миокарда, оценена их роль в развитии эндотелиальной дисфункции и формировании патологического ремоделирования миокарда левого желудочка. Выявлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) как проявление иммунного воспаления сосудистой стенки. Полученные данные дополняют и углубляют представление о механизмах нарушения функции эндотелия при инфаркте миокарда, выделены предикторы воспаления, определяющие тяжесть заболевания. Проведена количественная оценка с проведением анализа распределения частот генотипов и аллелей полиморфных генов молекул адгезии (селектин Р, VCAM1), хемокина CCL2 (MCP-1), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFA), а также ферментов, контролирующего содержание оксида азота (NOS3, DDANH1), установлены статистически значимые связи этих показателей со степенью эндотелиальной дисфункции.

Полученные результаты комплексного исследования системного иммунного воспаления и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в развитии эндотелиальной дисфункции у пациентов инфарктом миокарда с оценкой распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов-кандидатов эндотелиальной

дисфункции как факторов риска развития заболевания представляют высокую значимость для науки и практического здравоохранения.

Практическая значимость полученных результатов. Основные положения диссертационного исследования позволяют спрогнозировать неблагоприятные исходы заболевания, а выделение генетических маркеров повышенного риска развития заболевания помогут выделить группы риска благоприятного и неблагоприятного исхода.

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

Оценка содержания диссертации, ее завершенность. Диссертационная работа написана по традиционному плану, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результатам и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы.

Работа изложена на 163 страницах, проиллюстрирована 29 таблицами и 17 рисунками. Список литературы содержит 121 отечественных и 195 зарубежных источников.

Во введении убедительно показана актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования. Обзор литературы написан достаточно критично, содержит сведения о современном состоянии проблемы, оценена роль факторов риска, течение и прогноз заболевания. Большое значение отводится функции эндотелия, механизмам ее нарушения, ремоделированию периферических сосудов. Особое место автором отведено раскрытию роли цитокинов как показателей активного воспалительного процесса, а также роли генетических факторов в развитии ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда.

Достаточно подробно изложена клиническая характеристика обследованных пациентов, а также детально описаны иммунологические и генетические методы исследования.

Собственные исследования представлены подробно, полученные результаты тщательно проанализированы. Выявленные автором нарушения цитокинового

звена с высокими показателями провоспалительных цитокинов, моноцитарно/макрофагального фактора MCP-1 позволили определить значимость иммунного воспаления при инфаркте миокарда. Логичным выглядит утверждение автора о том, что иммунные нарушения с повышением провоспалительных цитокинов, апоптозом с нарушением Fas-зависимых механизмов как проявление системного иммунного воспаления отражают развитие эндотелиальной дисфункции. Отмечено повышение содержания VEGF как активатора агрегации тромбоцитов и ангиогенеза сосудистого русла. Выявленное постинфарктное ремоделирование миокарда левого желудочка рассматривалась как один из механизмов срочной компенсаторной реакции сердечной мышцы.

Множественный корреляционный анализ проведенный автором, установил связи маркеров эндотелиальной дисфункции с генетическими показателями. Наиболее тесные взаимосвязи были выявлены между показателями ремоделирования сосудов и уровнем артериального давления, а также маркерами некроза миокарда, цитокинами ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактором роста – VEGF, воспаления – MCP-1 и полиморфизмами генов *VCAM1*, *VEGFA*, *CCL2*, *DDAH1*.

Обсуждение полученных результатов исследования проведено всесторонне с помощью анализа данных литературы.

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

Полнота отражения результатов диссертационного исследования в научных изданиях. Основные результаты диссертационной работы отражены в 12 научных работах, из них 6 – в журналах рекомендованных, ВАК при Минобрнауки РФ, а также 2 – в журналах, индексируемых в 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 по работе нет. При знакомстве с диссертацией возник ряд вопросов дискуссионного характера.

1. Насколько доступно в реальной клинической практике определение предложенных в Вашей работе провоспалительных цитокинов, хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и компонентов апоптоза у больных QИМ? Как это может повлиять на ведение и формирование программ вторичной профилактики у таких больных?

2. У каких индивидуумов необходимо определение генных полиморфизмов (VCAM1 23 (rs3917010), CCL2 (rs1024611), DDAN1 (rs669173) с целью оценки риска развития инфаркта миокарда?

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 завершенной научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение актуальной и научно-практической задачи по определению роли иммунного воспаления в развитии эндотелиальной дисфункции при инфаркте миокарда. Работа полностью отвечает требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Садикова

Регина Ильгизовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – «внутренние болезни».

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (14.01.05 – кардиология),
доцент, профессор кафедры факультетской терапии
им. проф. Г.Д. Залесского
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России



Н.Г. Ложкина

Подпись Ложкиной Н.Г. заверяю

«25» ноября 2020г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Красный проспект, д.52, г. Новосибирск, 630091, тел+7(383)2223204, сайт: <http://ngmu.ru/> e-mail: rectorngmu@yandex.ru