

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора медицинских наук, руководителя лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики (Томск), Назаренко Марии Сергеевны на диссертационную работу Стрюковой Евгении Витальевны на тему «Показатели эндотелиальной дисфункции и факторы гемостаза у пациентов со стабильными и нестабильными атеросклеротическими бляшками», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности - 14.01.05 Кардиология

### **Актуальность темы диссертации**

Хорошо известно, что атеросклеротическое поражение артерий и его осложнения в виде острых сосудистых катастроф являются ведущими причинами смертности и инвалидизации населения в большинстве стран мира, включая РФ. Дисфункция эндотелия, воспалительный процесс и нарушение гемостаза являются одними из ведущих звеньев патогенеза атеросклеротического поражения артерий. Однако работ, в которых анализируется связь широкого спектра биохимических и молекулярно-генетических маркеров дисфункции эндотелия, воспалительного процесса и нарушения гемостаза у пациентов с нестабильностью атеросклеротических бляшек коронарных артерий, относительно немного. Таким образом, актуальность диссертационной работы Стрюковой Евгении Витальевны, цель которой заключается в определении наиболее значимых биохимических маркёров нарушения функции эндотелия, нарушений гемостаза и полиморфизмов генов, кодирующих эти белки у пациентов с наличием стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, не вызывает сомнения.

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

Объем выполненных Стрюковой Е.В. исследований достаточен для получения репрезентативных результатов. Методология работы и критерии выделения групп четко сформулированы, соответствуют имеющемуся клиническому материалу, ее целям и задачам. Дизайн работы хорошо продуман и спланирован.

Преимуществом данной работы является то, что наряду с исследованием маркеров функции эндотелия и показателей гемостаза одновременно проводилось исследование по оценке полиморфизмов генов с целью поиска их ассоциаций с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, с уровнями белков в крови, кодируемых данными генами.

Работа выполнена на хорошем методическом уровне с использованием современных информативных методов исследования. Проведен полноценный анализ данных по изучаемой проблеме. Адекватная статистическая обработка данных позволяет говорить об обоснованности и достоверности полученных результатов. Результаты исследования обобщены в трех защищаемых научных положениях. Выводы диссертационной работы соответствуют поставленным задачам и цели. На основании полученных результатов даны практические рекомендации.

#### **Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором на современном научном и методическом уровне проведено комплексное исследование большого спектра биохимических показателей в крови. В результате проведенных исследований были получены новые данные о биохимических маркерах эндотелиальной дисфункции и биохимических показателях факторов свертывания крови, выявлены их ассоциаций с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у мужчин с коронарным атеросклерозом. В диссертационной работе Стрюковой Е.В. установлено, что увеличение уровней MCP-1 и фактора XII (фактора Хагемана) в плазме крови, а также генотипы 4G4G rs1799889 гена *SERPINE1* и GG rs6046 гена *F7* связаны с риском наличия нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях.

В целом, полученные данные открывают новые перспективы в прогнозировании тяжелого и осложнённого течения ишемической болезни сердца.

#### **Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации и научной печати**

Результаты научно-исследовательской работы были доложены на международных, всероссийских и региональных конференциях. Автор имеет достаточное количество печатных работ (всего 15, из них 4 статьи в центральных российских журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Российской Федерации и 4 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Web of Science и/или Scopus)), которые в полной мере освещают основные положения диссертации. Все статьи опубликованы в журналах, соответствующих заявленной специальности.

#### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация построена по традиционному типу. Материалы диссертации представлены на 121 страницах машинописного текста, хорошо иллюстрированы (19 таблиц и 7 рисунков), что систематизирует материал и облегчает восприятие проведенных обобщений. Работа состоит из введения, четырех основных глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Прилагаемая библиография содержит ссылки на 235 литературных источников, из них 10 отечественных и 225 зарубежных.

Во введении подробно изложена актуальность исследования, четко формулируется цель и задачи, приводятся данные о научной новизне, теоретической и практической значимости, личном вкладе автора, а также представлены положения, выносимые на защиту.

В первой главе, посвященной обзору литературы, представлен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Ввиду многоплановости работы он достаточно объемный и разделяется на выделено четыре основных подраздела. В первом подразделе приводится описание роли нарушения функции эндотелия в развитии атеросклеротического очага. Второй, третий и четвертый подразделы посвящены рассмотрению биомаркеров эндотелиальной дисфункции, воспаления и показателей гемостаза, соответственно. Обзор дает довольно полное представление о современном состоянии исследований в данной области и наглядно свидетельствует о том, что диссертант ориентируется в современной литературе по рассматриваемым вопросам, на основании чего можно сделать вывод об актуальности тех исследований, которые проведены автором.

В главе «Материалы и методы» приводится клиническая характеристика пациентов, гистологическое описание материалов эндартерэктомии, широкий спектр используемых методик лабораторных исследований, дизайн исследования представлен в виде подробной схемы. Всего в исследование включено 94 мужчины, возраст 40-71 лет с коронароангиографически верифицированным атеросклерозом. У пациентов взяты биоптаты коронарных артерий и проведено их гистологическое исследование с использованием стандартной окраски гематоксилин-эозином и Ван Гизон и визуализацией на микроскопе AxioStar Plus (C. Zeiss). В результате пациенты, согласно критериям гистологической нестабильности Waksman R. et al, (2007), были дифференцированы на 2 группы: со стабильными атеросклеротическими бляшками (n=39 или 41%) и нестабильными (n=55 или 59%). Исследование биохимических показателей, характеризующих эндотелиальную дисфункцию, воспаление и гемостаз,

проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных тест систем ELISAs на анализаторе Multiscan EX (Финляндия). Молекулярно-генетическое исследование проводилось с помощью ПЦР/ПДРФ анализа. Статистический анализ данных проводили с помощью стандартных методов, реализованных в пакете программ SPSS 16.0. Используемые автором методы современны, доступны, стандартизованы и информативны.

Глава «Результаты собственных исследований» состоит из 7 подразделов, посвященных исследованиям по отдельным направлениям работы. В первых двух подразделах проводится анализ связи биохимических показателей эндотелиальной дисфункции и гемостаза, соответственно, с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях пациентов, третий и четвертый подразделы – анализ связи факторов эндотелиальной дисфункции и гемостаза с маркерами воспаления и с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. В пятом подразделе выполнен многофакторный логистический регрессионный анализ риска наличия в коронарных артериях нестабильных атеросклеротических бляшек, связанный с XII фактором. В шестом подразделе проведен анализ связи шести однонуклеотидных вариантов с риском развития нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных артерий, а седьмом – логистический регрессионный анализ риска наличия в коронарных артериях нестабильных атеросклеротических бляшек, связанный с однонуклеотидными полиморфизмами. Каждый подраздел главы наглядно иллюстрирован, что упрощает восприятие. Подобный подход позволяет проследить логику исследования. Большой, тщательно проработанный с использованием адекватных методов материал, дал основания для важных практических выводов, продемонстрировав преимущество научной новизны и практической значимости.

В обсуждениях результатов автор проводит сравнение собственных результатов и ранее полученных данных по рассматриваемой тематике в литературе.

Заключение содержит основные итоги проведенного исследования. Завершают диссертацию выводы, основанные на результатах анализа полученных в ходе исследования данных, все они отражают полное решение задач, стоящих перед исследователем. На основании полученных результатов сформулированы практические рекомендации.

### **Практическая значимость полученных результатов исследования**

Полученные в диссертационной работе результаты имеют важное значение для науки и практики. Автору удалось расширить представления о показателях эндотелиальной дисфункции и факторах гемостаза и их связи с атеросклерозом коронарных артерий.

Заслуживают внимания данные о том, что увеличение содержания в крови концентрации МСР-1 и фактора XII ассоциировано с повышенным риском возникновения в коронарных артериях нестабильных атеросклеротических бляшек. А также то, что полиморфизмы rs1799889 гена *SERPINE1* и rs6046 гена *F7* ассоциированы с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у мужчин.

Полученные автором результаты могут быть использованы для прогнозирования неблагоприятного течения ишемической болезни сердца и выявления лиц с высокой вероятностью наличия нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях.

#### **Уровень внедрения результатов исследования**

Материалы диссертации внедрены в учебный процесс в отделе образования «НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН», в научные исследования лаборатории клинических, биохимических и гормональных исследований.

Основные результаты научно-исследовательской работы широко обсуждены на конференциях и конгрессах различного уровня.

#### **Личное участие автора**

Автором непосредственно под контролем сотрудников лабораторий проведены биохимические, генетические исследования, статистическая обработка материала, анализ и научная интерпретация полученных результатов. В соавторстве Стрюкова Е.В. написала и опубликовала все печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ, и индексированных в Web of Science и Scopus. Автореферат диссертации отражает основные положения работы.

Принципиальных вопросов и недостатков по диссертации нет. В процессе дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. Какие факторы, по мнению диссертанта, могли повлиять на то, что из широкого спектра изученных биохимических маркеров нарушения функции эндотелия и нарушения гемостаза, связь с нестабильностью

атеросклеротических бляшек коронарных артерий показали только МСР-1 и фактор XII?

2. Можно ли результаты, полученные в работе при обследовании 94 мужчин с коронароангиографически верифицированным атеросклерозом, экстраполировать на женщин?

Высказанные вопросы не являются критическими, носят дискуссионный характер и не снижают научно-практическую ценность диссертации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Стрюковой Евгении Витальевны «Показатели эндотелиальной дисфункции и факторы гемостаза у пациентов со стабильными и нестабильными атеросклеротическими бляшками», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности - 14.01.05 - Кардиология, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных результатов сформулированы теоретические положения и практические разработки, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии перспективного научного направления в кардиологии – изучение наиболее значимых биохимических маркёров эндотелиальной дисфункции, нарушений гемостаза и некоторых полиморфизмов генов, кодирующих эти белки у пациентов с наличием стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, что имеет важное теоретическое и практическое значение.

Представленная диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Стрюкова Евгения Витальевна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - Кардиология.

### Официальный оппонент:

Руководитель лаборатории популяционной  
генетики Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Томский национальный



Назаренко Мария Сергеевна

исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук»,  
доктор медицинских наук

Подпись д.м.н., М.С. Назаренко заверяю  
Ученый секретарь Федерального  
государственного бюджетного научного  
учреждения «Томский национальный  
исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук»,  
кандидат биологических наук



Хитринская Ирина Юрьевна

« 26 » апреля 2021 г.

**Контактная информация:**

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, д.5.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,

Сайт организации: <http://www.tnimc.ru/>

e-mail: [center@tnimc.ru](mailto:center@tnimc.ru)

телефон: +7 (3822) 51-10-39