

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
исследовательский центр
кардиологии» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации (ФГБУ «НМИЦ
кардиологии» Минздрава
России), д.м.н., профессор,
академик РАН Бойцов С.А.



20 21 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы 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 выполненной работы

Атеросклероз коронарных артерий является патогенетической основой сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность и смертность от которых остаются крайне высокими во всем мире. Известно, что в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза ведущими факторами риска являются эндотелиальная дисфункция, нарушения в свертывающей системе крови, которые одновременно могут быть и пусковым механизмом развития патологии, и фактором прогрессирования заболевания. Между тем, остаются невыясненными ключевые механизмы прогрессирования атеросклероза, развития нестабильности уже имеющейся атеросклеротической бляшки и взаимосвязи между множеством факторов, индуцирующих и контролирующих этот процесс. В связи с этим, поиск и изучение ключевых факторов дестабилизации атеросклеротической бляшки, оценка их вклада в процесс изъевления и разрыва бляшки являются актуальными и востребованными.

Преимуществом данной научно-исследовательской работы является использование комплексного подхода, направленного на исследование факторов эндотелиальной дисфункции и гемостаза, а так же полиморфизмов генов, кодирующих некоторые из факторов у мужчин с атеросклерозом коронарных артерий. Всего автором было изучено в крови 15 различных показателей, которые в соответствии с современными данными отражают состояние функции эндотелия сосудов и гемостаза. Данный комплекс показателей определялся как у мужчин с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, так и с наличием стабильных атеросклеротических бляшек. Немаловажное значение в работе автор уделяет поиску взаимосвязи между показателями сыворотки крови и наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. В этом плане, выявление наиболее информативных показателей сыворотки крови, ассоциированных с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, может способствовать ранней персонифицированной диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и разработке новых терапевтических подходов к стабилизации атеросклеротических очагов.

Таким образом, работа Стрюковой Е.В. направленная на поиск новых факторов, определяющих формирование нестабильной атеросклеротической бляшки в коронарных артериях актуальна, своевременна и может иметь существенное как теоретическое, так и практическое значение.

Связь диссертационной работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Стрюковой Евгении Витальевны посвящена изучению потенциально атерогенных и патогенетически значимых ассоциаций факторов эндотелиальной дисфункции с показателями гемостаза, их связь с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек у пациентов ишемической болезнью сердца с ангиографически верифицированным обструктивным атеросклерозом коронарных артерий. Проведенное исследование выполнено в рамках:

1. тематики и плана научно-исследовательских работ Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН);

2. программы научно-исследовательских работ «НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН» (руководитель программы проф. Рагино Ю. И.) совместно с ФГБУ «НМИЦ им.

акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (руководитель программы проф. Чернявский А. М.), а также с «НИОХ СО РАН» (руководитель программы к.х.н. Морозов С. В.);

3. бюджетной темы по Государственному заданию № 0324-2018-0002;

4. бюджетной темы при поддержке биоресурсных коллекций по Государственному заданию № 0324-2017-0048;

5. финансовой поддержки гранта РФФИ № 19-015-00055а

Тема утверждена на заседании ученого совета 18 декабря 2018 года.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором получены научные данные, которые расширяют имеющиеся представления о патогенетической значимости нарушения функции эндотелия и гемостаза у пациентов стабильной ишемической болезнью сердца на фоне атеросклероза коронарных артерий.

Стрюкова Е.В. с помощью комплекса современных высокоинформативных методов установила, что по мере прогрессирования атеросклеротического процесса (появление нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях) изменяется концентрация в крови моноцитарного хемотаксического протеина-1 и фактора свертывания крови XII (Фактора Хагемана).

Установлено, что у мужчин с атеросклерозом коронарных артерий нестабильность атеросклеротической бляшки ассоциирована с фактором свертывания крови XII, независимо от других сердечно-сосудистых факторов риска. Следует отметить, что эти данные получены в сравниваемых группах, сопоставимых по основным клиническим параметрам.

Продемонстрировано, что изменение показателей в крови отражает наличие в коронарных артериях нестабильных атеросклеротических бляшек. Выявлено, что при увеличении концентрации фактора свертывания крови XII относительный риск возникновения в коронарных артериях нестабильных атеросклеротических бляшек возрастает.

Так же в работе показано, что при наличии генотипов 4G4G rs1799889 гена *SERPINE1* и GG rs6046 гена *F7* увеличивается шанс наличия нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у мужчин с коронарным атеросклерозом.

В результате исследования было показано, что в группе пациентов стабильной ИБС, направленных на инвазивное лечение, с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях уровень биохимических маркеров,

отражающих нарушения функции эндотелия и гемостаза [МСР-1, фактор XII (фактор Хагемана)] выше, чем у пациентов со стабильными атеросклеротическими бляшками, причем шанс наличия в коронарных артериях нестабильных атеросклеротических бляшек увеличивается с повышением в крови уровня фактора XII.

В целом, полученные результаты, сформулированные выводы и защищаемые положения имеют несомненную научную новизну, как в теоретическом, так и в практическом плане.

Значимость полученных результатов для науки и практики

В результате проведенного исследования получены фундаментальные данные, расширяющие знания об атеросклерозе коронарных артерий, выявлены наиболее значимые изменения функции эндотелия, факторов свертывания крови, их ассоциаций. Полученные в диссертации результаты могут способствовать разработке современных методов диагностики и профилактики атеросклероза.

Научно-практическая значимость состоит в том, что у мужчин с коронарным атеросклерозом может быть рекомендовано исследование крови на концентрацию фактора XII с целью раннего выявления риска развития нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях.

Предложено мужчинам с атеросклерозом коронарных артерий и с наличием инфаркта миокарда в анамнезе, стенокардии напряжения III и IV функционального класса, хронической сердечной недостаточности III функционального класса (NYHA) проводить комплекс профилактических мероприятий для предупреждения прогрессирования коронарного атеросклероза и развития неблагоприятного прогноза течения патологического процесса.

Структура и содержание работы

Диссертация оформлена традиционно и содержит введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы, список иллюстративного материала. Диссертационная работа изложена на 121 странице машинописного текста, иллюстрирована 19 таблицами и 7 рисунками. Список цитируемой литературы включает 235 источников, в том числе 10 российских и 225 зарубежных. Автореферат отражает основные результаты диссертационной работы.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в разработке научной концепции и дизайна исследования, постановке его цели и задач. Автором совместно с сотрудниками лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний выполнены все биохимические исследования; совместно с сотрудниками лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний проведены все генетические исследования; создана база данных; проанализированы и интерпретированы полученные результаты. В соавторстве написаны и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, в которых отражены научные результаты по теме диссертации.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов, полученных в исследовании

Фактические материалы и теоретические положения диссертации могут использоваться в работе научно-исследовательских коллективов, занимающихся проблемами атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, в учебном процессе при обучении студентов, ординаторов и аспирантов медицинских ВУЗов, последипломном образовании врачей.

Результаты, полученные в данном исследовании, применяются в работе Клиники «НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН» при консультативном приеме врачами терапевтами, кардиологами и липидологами; при стационарном лечении в терапевтическом и кардиологическом отделениях клиники «НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН», а также в учебном процессе – в образовательных программах клинической ординатуры «НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН», в программах фундаментальной и клинической аспирантуры «НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН».

С учетом научной и практической значимости выполненного исследования рекомендуется более широкое внедрение результатов исследования в учебно-методический процесс медицинских ВУЗов кафедр кардиологии, патофизиологии, биохимии, терапии, клинической лабораторной диагностики и лечебно-профилактическую работу медицинских учреждений на территории РФ.

Печатные работы

Автор имеет достаточное количество печатных работ - 15, из них 6 статей (4 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)).

Достоверность полученных результатов выводов и практических рекомендаций

Диссертация Стрюковой Е.В. выполнена на высоком научно-методическом уровне, написана профессиональным языком. Цель и задачи диссертационной работы сформулированы конкретно. Полученный с применением современных высокоинформативных методов фактический материал полностью отвечает поставленной цели и задачам проведенного исследования. Высококачественное проведение лабораторных исследований является свидетельством высокой достоверности результатов. Для обработки результатов использованы адекватные современные методы статистической обработки результатов, обеспечивающие высокую степень обоснованности выводов. Работа выполнена на современном сертифицированном оборудовании с использованием объективных клинических и инструментальных методов. Выдвигаемые научные положения и выводы аргументированы фактическими данными.

Принципиальных замечаний по оформлению работы нет.

Автореферат полностью отражает основные разделы диссертационного исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа оформлена в соответствии с требованиями п. 9 Положения ВАК Министерства образования и науки «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденных постановлением правительства от 24.09.2013 № 842, с изменениями, утвержденными постановлением Правительства РФ № 335 от 23 апреля 2016 г., написана стилистически грамотно. Разделы взаимосвязаны между собой. Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации не вызывает сомнений.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Стрюковой Евгении Витальевны «Показатели эндотелиальной дисфункции и факторы гемостаза у пациентов со стабильными и нестабильными атеросклеротическими бляшками», выполненная под руководством д.м.н., профессора, Максимова В.Н., консультанта, д.б.н., доцента Каштановой Е.В., является законченной научно-квалификационной работой, в которой имеется новое решение важной научной проблемы – выявление маркеров, указывающих на появление нестабильных атеросклеротических бляшек у мужчин с ИБС на фоне обструктивных коронарных артерий. По своей актуальности, научной новизне, степени достоверности и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09. 2013 г. № 842 (в ред. от 01.10.2018 N 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук специальности 14.01.05 –кардиология.

Настоящий отзыв обсужден и одобрен на заседании межотделенческой конференции Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 74 от «19» апреля 2021 г.

Главный научный сотрудник, и.о.руководителя отдела ангиологии
ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
(14.01.06- «Кардиология»)



Карпов Ю.А.

Подпись главного научного сотрудника, и.о.руководителя отдела ангиологии ФГБУ
НМИЦ кардиологии Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Карпова
Ю.А. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России
доктор медицинских наук



Скворцов А.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

121552, Российская Федерация, г. Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а. Тел.: +7 (495) 414-67-59. Web-сайт: <https://cardioweb.ru/>, e-mail: info@cardioweb.ru