

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры внутренних болезней профессора Евдокимовой Анны Григорьевны на диссертацию Горайновой Светланы Владимировны на тему: «Иммунологические и генетические маркеры артериальной гипертензии различного сердечно-сосудистого риска у мужчин», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – Кардиология.

Актуальность исследования

В настоящее время артериальная гипертензия, имея высокую распространенность, является ведущим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, определяя высокую смертность и инвалидизацию населения. Отмечаются гендерные особенности распространения, развития и течения сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. артериальной гипертензии. Для мужчин характерно развитие сердечно-сосудистых заболеваний в более молодом возрасте, а также более высокий риск инфаркта миокарда и инсульта. Гендерные различия объясняются высокой распространенностью факторов риска среди мужчин, а также протективным свойством эстрогенов у женщин. Мужской пол учитывается при оценке суммарного кардиоваскулярного риска наряду с курением, ожирением, нарушениями липидного и углеводного обменов и другими факторами риска.

Среди ряда факторов, способствующих развитию артериальной гипертензии, особое внимание уделяется наследственности. Данные литературы свидетельствуют о роли генетической предрасположенности к

развитию артериальной гипертензии, а также к развитию инфаркта миокарда и инсульта.

В настоящее время существуют различные шкалы для оценки суммарного кардиоваскулярного риска, однако в большинстве случаев учитываются только основные факторы риска. В тоже время продолжается изучение дополнительных факторов, оказывающих влияние на риск развития сердечно-сосудистых событий. Учитывая роль воспаления в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, изучаются воспалительные факторы, влияющие на развитие и прогноз заболеваний. Изучение патогенетических особенностей формирования артериальной гипертензии, включая механизмы воспаления и генетический статус, у мужчин является актуальной проблемой кардиологии.

Научная новизна основных результатов исследования

Научная новизна исследования заключается в том, что автором впервые проведено сравнение цитокиновой активности и генетического статуса у мужчин с различным суммарным кардиоваскулярным риском. Изучено влияние на суммарный кардиоваскулярный риск клинических, лабораторных и функциональных показателей. Выявлено, что высокий уровень ИЛ-10 снижает риск развития сердечно-сосудистых событий, в то время, как высокая активность ИЛ-18 может повышать этот риск. Полученные результаты исследования использованы в математическом моделировании прогноза риска сердечно-сосудистых событий. Автором исследования выбран широкий спектр полиморфизмов генов, ответственных за различные механизмы патогенеза артериальной гипертензии. Анализ генетического статуса выявил ассоциацию высокого риска сердечно-сосудистых событий с аллелью Т гена BKR2 ($-58T>C$) = 1,62 (1,06–2,46) $p=0,049$. Полученные результаты исследования не вызывают сомнений в актуальности и имеют практическое значение в кардиологии.

Научно-практическая значимость результатов исследования

Изучение Горяйновой С.В. активности ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-18, ФНО- α выявило роль про- и противовоспалительных цитокинов в риске

развития сердечно-сосудистых событий. Результаты исследования свидетельствуют, что повышение активности провоспалительного ИЛ-18 и снижение уровня противовоспалительного ИЛ-10 связано с увеличением кардиоваскулярного риска. Это позволяет рассматривать ИЛ-10 и ИЛ 18 в качестве дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых событий.

Изучение генетического статуса мужчин с артериальной гипертензией с различным риском сердечно-сосудистых событий выявил взаимосвязь высокого риска с носительством аллели Т гена ВКR2. Выявление носительства аллели Т гена ВКR2 у мужчин позволяет проводить профилактические мероприятия на доклиническом этапе. Разработка математической модели на основе метода «дерево решений» позволяет оценить риск развития сердечно-сосудистых событий с учетом активности цитокинов, а также в динамике определить эффективность лечения и проведения профилактических мероприятий.

Практические рекомендации, приведенные автором, могут быть применены врачами амбулаторного звена здравоохранения с целью определения прогноза артериальной гипертензии, улучшения тактики ведения и разработки профилактических мероприятий у мужчин.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику поликлинического отделения ГБУЗ ГKB №13 ДЗ г. Москвы, ООО «Центр сосудистой патологии» г. Москвы, а также используются в научно-педагогическом процессе на кафедре факультетской терапии педиатрического факультета ФGAOY BO «PНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 7 статей в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией для опубликования материалов диссертационных работ. Использование результатов работы в практическом здравоохранении, а также научные публикации подтверждают практическую и научную значимость проведенного исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций базируется на большом объеме исследования, адекватно поставленных задачах, применении современных методов инструментальной и лабораторной диагностики, грамотном статистическом анализе. Представленные результаты, выводы и практические рекомендации диссертации соответствуют цели и задачам исследования.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Достоверность исследования подтверждается достаточной по объему выборкой изучаемых пациентов. Пациентам был проведен анализ анамнестических данных, клиническое обследование, лабораторное и молекулярно-биологическое исследование, а также ряд инструментальных исследований (суточное мониторирование артериального давления, электрокардиографическое исследование, эхокардиографическое исследование). Статистическая обработка данных проводилась при помощи современных программ, что позволило получить результаты с высокой достоверностью и надежностью.

Объем и содержание диссертации.

Диссертация состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Материал диссертации структурирован, изложен логично согласно этапности проводимой работы и оформлен достаточным количеством наглядного материала, делающим усвоение более доступным. Объем работы составляет 149 страниц машинописного текста, содержит 53 таблицы и 28 рисунка. Автором произведено качественное исследование научных работ по данной тематике, о чем свидетельствует большое

количество литературных источников из 234 наименований, из них: 46 - отечественных и 188 зарубежных авторов.

В главе «Введение» автором показана актуальность проведенного исследования, сформулированы цель, задачи исследования и положения, выносимые на защиту. Отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования.

В 1 главе «Обзор литературы» обоснована актуальность проведения данного исследования. Эта глава содержит подробный анализ литературы, посвященной изучению влияния воспаления на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и генетической обусловленности артериальной гипертензии. Приведены данные об особенностях патогенеза формирования артериальной гипертензии у мужчин и необходимости его дальнейшего изучения. Автор приводит сведения о влиянии иммунной системы, воспаления и генетического статуса на риск развития сердечно-сосудистых событий. Горайнова С.В. на основании проведенного анализа литературных данных подтверждает необходимость дальнейшего изучения генетической обусловленности АГ, а также изучения цитокиновой активности у мужчин с артериальной гипертензией.

Глава 2 «Материалы и методы» содержит общую характеристику групп исследования. Всего обследовано 180 больных с АГ. В соответствии с критериями включения и исключения были отобраны 60 больных с АГ, из них в 1-ю группу вошли 30 человек с высоким риском, во 2-ю группу - 30 человек с умеренным рисками сердечно-сосудистых осложнений. Контрольную группу составили 15 человек без АГ и хронических заболеваний.

Диссертационную работу положительно характеризует рациональный дизайн исследования, четко сформулированные критерии включения и исключения, а также широкий спектр современных иммунологических и генетических методов исследования. Автором подробно изложены не только общеклинические, стандартные инструментальные и лабораторные методы исследования, но и современные методы молекулярно-биологического исследования. Статистическая обработка результатов исследования

осуществлялась с помощью современных программ, позволяющих провести анализ и, таким образом, получить достоверные и надежные данные.

В главе 3 «Результаты исследования» последовательно приведены результаты решения 5 задач диссертационного исследования. Полученные данные сведены в высокоинформативных таблицах и рисунках, что облегчает восприятие материала. Результаты проведенных исследований четко показали, что между клиническими параметрами в группах с умеренным и высоким риском ССС выявлены достоверные различия. Так, больные с высоким риском имели более длительный анамнез АГ, преобладание более высоких значений индекса массы тела и объема талии, более высокий уровень глюкозы, мочевины, мочевой кислоты. Имело место и различия в результатах функциональных методов исследования в виде повышения толщины КИМ сонной артерии, индекса ММЛЖ, чаще выявлялась ангиопатия сетчатки. Отмечены достоверно значимые поражения органов-мишеней при АГ высоким риском: сердца, сосудов, органов зрения. Изучение воспалительной активности показало значимую роль СРБ и цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18) в патогенезе АГ у мужчин. Проведенный анализ корреляционных связей выявил роль СРБ в развитии ГЛЖ, ИЛ-6 в развитии эндотелиальной дисфункции, а снижение ИЛ-10 связано с неблагоприятным прогнозом у больных с АГ и высоким риском.

Оригинальный подход в применении математического моделирования на основе метода «дерево решений» позволил выявить факторы (ИЛ-18, ИЛ-10, гипергликемия, избыточный вес), взаимосвязанные с высоким риском и позволяет моделировать прогноз. Особую протективную роль играет ИЛ-10.

Проведенный генетический анализ показал значимую роль развития у мужчин АГ высокого риска при носительстве аллели гена BKR2 (-58T>C).

При обсуждении полученных результатов в главе 4 диссертант сопоставляет свои данные с результатами ранее проведенных исследований, что демонстрирует знание литературы, повышает понимание и значимость полученных данных.

В «Заключении» обобщаются и интерпретируются основные результаты исследования, особо подчеркивается клиническая значимость молекулярно-биологического исследования у мужчин с артериальной гипертензией для определения риска сердечно-сосудистых событий

По результатам диссертационной работы Горяйновой С.В. сформулированы пять выводов, которые корректно отвечают на задачи исследования. Практические рекомендации указывают на возможность применения результатов исследования в лечебно-профилактических учреждениях.

По теме диссертационной работы опубликовано 16 научных работ. Из них 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени. Сформулированные научные положения и практические рекомендации внедрены в практику поликлинического отделения ГБУЗ ГКБ №13 ДЗ г. Москвы, ООО «Центр сосудистой патологии» г. Москвы, а также используются в научно-педагогическом процессе на кафедре факультетской терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Основные положения диссертации обсуждены и доложены на научно-практических конференциях международного, всероссийского и регионального уровней.

Существенных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение.

Таким образом, диссертационная работа Горяйновой Светланы Владимировны на тему: «Иммунологические и генетические маркеры артериальной гипертензии различного сердечно-сосудистого риска у мужчин», является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Орловой Натальи Васильевны, содержащей новое решение актуальной научной задачи - определение дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска у мужчин с артериальной гипертензией на основе изучения комплекса клинических, инструментальных, иммунологических и

генетических параметров сердечно-сосудистого риска, имеющей существенное значение для научной специальности 14.01.05 – кардиология.

Диссертация Горяйновой С.В. по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Горяйнова С.В. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки).

Доктор медицинских наук



А.Г. Евдокимова

Подпись доктора медицинских наук, профессора кафедры внутренних болезней стоматологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Евдокимовой Анны Григорьевны «заверяю»:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук, профессор

Ю.А. Васюк



Дата «12» января 2021 года

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская д.20, строение 1, e-mail:

msmsu@msmsu.ru, телефон 8 (495) 684-32-72.