

ОТЗЫВ

официального оппонента

**доктора медицинских наук, профессора Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения дополнительного
профессионального образования "Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования" Министерства
здравоохранения Российской Федерации, кафедры терапии и
полиморбидной патологии, профессора**

Кириченко Андрея Аполлоновича

**на диссертацию Горяйновой 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

Артериальная гипертензия является одним из ведущих факторов риска сердечно – сосудистых заболеваний, обуславливает инвалидизацию населения и высокую смертность. Проведение профилактических мероприятий, направленных на раннее выявление и лечение пациентов с артериальной гипертензией, является основной мерой по предотвращению и снижению риска сердечно – сосудистых осложнений. Многочисленными исследованиями подтверждена связь между факторами риска сердечно-сосудистых событий и прогнозом заболеваний. Риск неблагоприятного прогноза повышается при сочетании нескольких факторов риска. Современные шкалы оценки кардиоваскулярного риска учитывают основные факторы риска, а также гендерные различия пациентов. В многочисленных исследованиях доказан более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также менее благоприятный прогноз заболеваний у мужчин в сравнении с женщинами. В тоже время практика показывает, что в ряде случаев при одинаковом расчетном суммарном риске у пациентов течение и

исход сердечно-сосудистых заболеваний могут иметь разный характер. Это обуславливает актуальность дальнейшего изучения патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе выявление гендерных особенностей. Доказано, что воспаление играет значимую роль в развитии не только атеросклеротического поражения сосудов, но также и других сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии, стенокардии, инфаркта миокарда, инсульта, недостаточности кровообращения. Изучение воспалительных механизмов у пациентов с различным кардиоваскулярным риском выявило особенности активности про- и противовоспалительных цитокинов, что может определять течение заболевания и быть использовано в качестве дополнительного критерия в оценке риска сердечно-сосудистых событий. Влияние наследственности на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний подтверждается многочисленными генетическими исследованиями. Сердечно-сосудистые заболевания являются мультифакторной патологией и их развитие обусловлено изменениями полиморфизмов генов, связанных с различными звеньями патогенеза: липидный обмен, система гемостаза, антиоксидантная система, воспаление, регуляция ренин-ангиотензиновой системы и др. Выявление ассоциации генов с риском сердечно-сосудистых событий позволит индивидуализировать проведение профилактических мероприятий. Таким образом, изучение иммунного и генетического статуса у мужчин с артериальной гипертензией с различным кардиоваскулярным риском является актуальной задачей.

Научная новизна основных результатов исследования

Горайновой С.В. впервые изучен широкий спектр про- и противовоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-18, ФНО- α у мужчин с артериальной гипертензией и выявлена взаимосвязь риска развития сердечно-сосудистых событий с активностью ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-18. Использование математического моделирования позволяет оценить риск сердечно-сосудистых событий используя клинические факторы, а также

выявленные иммунологические показатели в качестве дополнительных факторов риска. Изучение генетического статуса, включающего определение полиморфизмов генов *AGT* (M235T), *AGTR1* (A1166C), *AGTR2* (31230A), *REN* (I9-83G>A), *BKR2* (-58T>C), *ADRB2* (48A>G и 81C>G), *MTHFR* (677C>T) у мужчин с артериальной гипертензией с различным кардиоваскулярным риском позволило выявить, что с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий ассоциирована аллель Т гена *BKR2* (-58T>C). Выявление генетической предрасположенности к высокому риску развития сердечно-сосудистых событий может быть использовано в качестве дополнительного фактора оценки кардиоваскулярного риска и позволяет персонализировать проведение профилактических мероприятий.

Научно-практическая значимость результатов исследования

Полученные результаты о влиянии цитокиновой активности на риск развития сердечно-сосудистых событий у мужчин с артериальной гипертензией: повышение риска при уровне ИЛ-18 $\geq 326,2$ пг/мл и протективное значение уровня ИЛ-10 $> 5,7$ пг/мл, позволяет использовать эти данные в построении математической модели прогнозирования. Выявлено, что длительность артериальной гипертензии, индекс массы тела, окружность талии, уровень мочевой кислоты, глюкозы сыворотки крови, триглицериды, ЛПОНП, ЛПВП, гипертрофия левого желудочка, эндотелиальная дисфункция, ангиопатия сетчатки в различной степени влияют на риск развития сердечно-сосудистых событий. При построении «дерева решений» для моделирования риска сердечно-сосудистых событий использован уровень глюкозы крови. Выявлено протективное влияние на риск сердечно-сосудистых событий уровня глюкозы менее 4,9 ммоль/л и уровня противовоспалительного ИЛ-10 равного или превышающего 5,7 пг/мл. Моделирование риска может быть использовано на практике для мониторинга прогноза при коррекции факторов риска. Выявлена ассоциации аллели Т гена *BKR2*(-58T>C) = 1,62 (1,06–2,46) $p=0,049$ с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий. Генетические

особенности у пациентов с различным сердечно-сосудистым риском позволяют персонифицировать подход к ведению пациентов.

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. Большое количество научных публикаций и внедрение результатов работы в учреждения здравоохранения подтверждают практическую и научную значимость проведенного исследования.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, результатов и выводов

Диссертационное исследование содержит большой объем клинического материала. Для выполнения поставленных задач были использованы современные лабораторные методы исследования, включая проведение генетических и иммунологических исследований, использован широкий спектр инструментальных методов диагностики. Примененные методы статистической обработки позволили грамотно и всесторонне оценить полученные результаты исследования. Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации убедительно обоснованы результатами проведенных исследований и статистическим анализом, что подтверждает их достоверность.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав: обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, а также – заключения, выводов,

практических рекомендаций и указателя литературы (46 отечественных и 188 зарубежных источников).

Работа изложена хорошим языком, представлена на 149 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 53 таблицами и 28 рисунками.

Во «введении» обосновывается актуальность проблемы. Анализируется распространенность артериальной гипертензии, факторы риска сердечно-сосудистых событий, роль воспаления в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, гендерные различия в течение заболеваний, дан краткий обзор исследований по изучению роли генетической обусловленности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и их прогноза. Чётко и лаконично сформулированы цель и задачи исследования.

В I главе – «Обзор литературы» представлен глубокий и подробный анализ имеющихся современных научных данных, соответствующих теме исследования, её цели и поставленных задач.

Во II главе – «материалы и методы исследования» - представлена клиническая характеристика групп больных с высоким и средним кардиоваскулярным риском, приводится общий дизайн исследования, а также использованные методы обследования. Методы обследования адекватны задачам исследования, современны и высокотехнологичны. В их числе СМАД, ЭХОКГ, иммунологическое исследование, метод генетического анализа.

В III главе представлены результаты исследования. Это очень большой и хорошо статистически обработанный материал. Однако создается впечатление о перегруженности главы иллюстрациями (53 таблицы и 28 рисунков). В конце исследования Горяйнова С.В. применяет метод математического моделирования рисков развития сердечно-сосудистых событий с использованием полученных результатов исследования. Выявлены параметры, наиболее значимые в построении «дерева решений»: уровень глюкозы крови, ИЛ-10, ИЛ-18.

В IV главе обсуждаются полученные результаты. При этом собственные результаты и их трактовка сопоставляются с литературными данными.

Выводов – пять. Они обоснованы достаточным числом обследованных больных, результатами высокоинформативных методов исследования и современной статистической обработкой материала. Все выводы соответствуют поставленным задачам.

Рекомендации для практического здравоохранения отвечают поставленным задачам, вытекают из содержания диссертации и основаны на достаточном объёме клинических исследований. Важное практическое значение имеют выработанные в диссертационной работе рекомендации по выявлению высокого риска сердечно-сосудистых событий, что позволяет индивидуализировать подход к проведению профилактических мероприятий.

Принципиальных замечаний по работе нет. Замечание об избыточности иллюстративного материала, отдельные опечатки и стилистические неточности не имеют принципиального значения. Представленные замечания не снижают в целом положительной оценки диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Горяиновой 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.

Диссертационная работа Горяиновой 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.

Кириченко Андрей Аполлонович



Подпись доктора медицинских наук, профессора Кириченко Андрея Аполлоновича, профессора кафедры терапии и полиморбидной патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

«заверяю»:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук, доцент Савченко Людмила Михайловна

Дата «24» сентября 2020 года

Телефон: +7 (495) 680-05-99 доб.900. Почтовый адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. Электронный адрес сайта: <http://www.msmsu.ru/>.
Электронная почта вуза: rmapo@rmapo.ru