

И.о. ректора ФГБОУ ВО РостГМУ

кандидат медицинских наук,

Старжинская О.Б.

« 19 » апреля 2025 г.



федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Захарьян Елены Аркадьевны на тему: «Взаимосвязи молекулярно-генетических маркеров и личностных характеристик с клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология, 3.3.3. Патологическая физиология

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему занимает ведущие позиции по распространенности и риску развития осложнений, что делает ее одной из важнейших общественных проблем. В связи с этим эффективная профилактика ИБС признана приоритетной государственной задачей. Высокая распространенность сердечно-сосудистой патологии обусловлена как генетическими факторами, так и особенностями образа жизни, однако остается очевидной значимость нетрадиционных факторов, влияющих на распространение, манифестацию и прогрессирование заболеваний сердечно-сосудистой системы. В последние годы выявлены дополнительные

механизмы, влияющие на развитие ИБС, — генетический полиморфизм и регуляторные механизмы экспрессии генов. Следовательно, оценка индивидуального риска должна учитывать интеграцию традиционных клинических и генетических детерминант.

В последние годы получил распространение мультимаркерный подход: исследования демонстрируют, что одновременное количественное измерение нескольких лабораторных показателей обладает большей прогностической силой для стратификации риска сердечно-сосудистой патологии, в том числе ИБС, а также для мониторинга эффективности лечебных вмешательств. Такой подход обеспечивает всестороннюю оценку множественных патогенетических звеньев.

Параллельно следует отметить, что наряду с традиционными молекулярными и клинико-анамнестическими детерминантами, существенную роль в распространенности, возникновении и прогрессировании ИБС играют психологические факторы. Психоэмоциональные воздействия рассматриваются как одни из ключевых факторов риска ИБС — они оказывают влияние как на течение заболевания, так и на его прогноз. При этом существуют значимые межличностные различия в восприимчивости и реактивности к стрессу. Описаны несколько потенциальных путей связи негативных психоэмоциональных состояний с ИБС: не прямые поведенческие механизмы (низкая физическая активность, формирование вредных привычек, несоблюдение врачебных рекомендаций и низкая комплаентность) и прямые патофизиологические механизмы (вегетативный дисбаланс, серотонинергический дефицит в нейронах, активация воспалительных процессов, повышенный тромбогенный потенциал крови и эндотелиальная дисфункция). Относительная роль этих механизмов остается не до конца выясненной.

Приведенные доводы подтверждают актуальность диссертационного исследования Захарьян Е.А., в котором реализована глубокая аналитическая

работа по идентификации факторов, ассоциированных с ИБС, и созданию интегрированной клинико-патогенетической и психологической модели данной нозологии.

Научная новизна исследования и практическая значимость полученных результатов

В диссертационной работе Захарьян Е.А. представлены новые научные данные, обладающие как теоретической новизной, так и высокой практической значимостью. Получены результаты, подтверждающие информативность клинических, лабораторных, генетических и психологических параметров в оценке течения ИБС. Комплексное количественное исследование ряда лабораторных маркеров оказалось перспективным инструментом скрининга и стратификации риска за счет оценки различных патогенетических звеньев атерогенеза, что делает его применимым в клинической практике, в том числе в амбулаторных условиях диспансерного наблюдения и персонифицированного ведения пациентов.

В работе определен набор наиболее значимых показателей, ассоциированных с выраженностью коронарного атеросклероза, на основании чего предложен скрининговый метод ранней лабораторной диагностики. На основании многофакторного регрессионного анализа, автором предложено уравнение расчета баллов по шкале SYNTAX, позволяющее прогнозировать тяжесть атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных ИБС с использованием двух лабораторных маркеров (GDF-15 и эндокана). Впервые выявлена прямая корреляция между концентрацией эндокана в сыворотке и факторами, усиливающими апоптоз. Установлено также снижение сывороточных уровней нейрегулина-1 с увеличением выраженности поражения коронарных артерий; более низкие концентрации нейрегулина-1 обнаружены у пациентов с фибрилляцией предсердий и аневризмой левого желудочка по сравнению с больными без данных осложнений.

Молекулярно-генетическая часть исследования впервые показала ассоциации определенных генотипов и аллельных сочетаний в локусах IL1 β , eNOS, EDN1, а также частоты вариабельных tandemных повторов гена IL1RN с развитием ИБС в Крымском регионе. Полученные данные свидетельствуют о вовлеченности указанных генетических вариантов в патогенез заболевания и указывают на возможность их применения в качестве прогностических маркеров риска развития ИБС и последующих осложнений. На большой когорте пациентов выявлены типичные модели отношения к болезни и преобладающие копинг-стратегии, определены уровни смысложизненных ориентиров, толерантности к неопределенности и жизнестойкости, характеризующие личностный профиль больных.

Таким образом, диссертационное исследование Захарьян Е.А. демонстрирует, что интеграция клинических, функциональных, молекулярно-генетических и психологических методов позволяет не только описать среднегрупповые характеристики, но и выявить статистически обоснованные связи между функционально важными генотипами, патогенетически значимыми молекулярными маркерами и психологическими детерминантами, что обеспечивает возможность количественной оценки риска развития и прогрессирования атеросклеротических процессов у пациентов с ИБС.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, научных положений и выводов

Достоверность полученных данных обеспечиваются достаточной мощностью выборок основной и контрольной когорт, обоснованным распределением пациентов по клиническим группам и применением современных лабораторных и инструментальных методов исследования. Использованные измерительные средства и медицинское оборудование в ходе исследований имели метрологическое обеспечение, что гарантирует получение корректных результатов; используемый ассортимент методик

полностью соответствует целям и задачам диссертации. Корректно выполненный статистический анализ полученных результатов подтверждает надежность выводов. Цель исследования и поставленные задачи сформулированы ясно и логически согласованы. Основные положения, выводы и практические рекомендации вытекают из полученных данных и имеют убедительное обоснование.

Основные материалы диссертационной работы неоднократно докладывались на международных и отечественных конгрессах с международным участием и других форумах врачей.

Публикация результатов исследования

По результатам работы опубликовано 30 научных работ, из них 19 статей в журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ для публикаций основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени (14 из которых входят в ядро РИНЦ, имеют квартиль K1 и индексируются в базах данных Scopus/Web of Science), а также 11 работ являются материалами конференций, конгрессов, съездов и форумов.

Автореферат и приведенные публикации адекватно отражают содержание и основные результаты диссертационной работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы диссертационной работы целесообразно использовать в научно-исследовательской работе, в лечебном процессе профильных лечебно-профилактических учреждений, а также при обучении студентов профильных специальностей.

Результаты работы апробированы и внедрены в работу кардиологических отделений № 1-3 структурного подразделения Кардиологический диспансер.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Захарьян Е.А. выполнена в традиционном стиле и включает следующие главы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение полученных результатов», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Перспективы дальнейшей разработки темы исследования», «Список литературы» и приложения А–Д. Объем работы составляет 330 страниц; приведены 57 таблиц и 36 рисунков. Библиография содержит 540 источников, из них 179 работ отечественных авторов и 361 зарубежных.

Во «Введении» обоснована актуальность исследуемой проблемы, четко сформулированы цель и задачи работы. Отмечены научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов; указаны основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения о достоверности данных, их апробации на научно-практических конференциях и внедрении.

Раздел «Обзор литературы» представляет собой всесторонний анализ современного состояния изучаемой проблемы. Обзор демонстрирует глубокую эрудицию автора по теме исследования, акцентирует необходимость дальнейшего изучения молекулярно-генетических маркеров атерогенеза и ИБС в сочетании с анализом личностных характеристик пациентов и обосновывает целесообразность комплексного подхода к данной нозологии.

В разделе «Материалы и методы» подробно описаны дизайн исследования и используемые методы, адекватные поставленным задачам. Приведена общая характеристика выборки, описаны этапы исследования и использованные клинические, лабораторные, молекулярно-генетические, инструментальные и психологические методики.

Раздел «Результаты собственных исследований» занимает основную часть работы и систематизирован в соответствии с дизайном исследований. Представлены данные по уровням GDF-15, нейрегулина-1, эндокана, эндоглина, маркеров апоптоза, ФНО- α , С-реактивного белка, нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения; результаты анализа однонуклеотидных полиморфизмов и частот переменных тандемных повторов в генах IL-1 β , eNOS, EDN1, IL1-RN. Отдельно приведены результаты психодиагностического обследования: типы отношения к болезни, стратегии совладания со стрессом, уровни жизнестойкости, толерантности к неопределенности и осмысленности жизни. Каждый подраздел иллюстрирован графиками и таблицами, что облегчает восприятие материала. В целом результаты изложены подробно, последовательно и соответствуют поставленным задачам.

В разделе «Обсуждение» автор сопоставляет полученные данные с результатами других исследований, рассматривает клиничко-патогенетические и психологические особенности течения ИБС в разных группах пациентов и формулирует патогенетическую схему. Заключение раздела логично и обосновано. Формулируемые автором выводы опираются на фактические данные исследования, логически вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным цели и задачам. Текст диссертации выполнен грамотным литературным русским языком с корректным употреблением терминологии и оформлен в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки Российской Федерации.

На основании вышеизложенного диссертационная работа Захарьян Е.А. представляет собой завершенное научное исследование: поставленная цель достигнута, задачи выполнены.

Вопросы и замечания

Диссертационное исследование представляет собой завершенную фундаментальную работу с явными перспективами клинического применения,

в которой продемонстрирована взаимосвязь клинических, функциональных, молекулярно-генетических и психологических показателей у больных с ишемической болезнью сердца и установлена их роль в формировании клинического течения и прогноза заболевания. Принципиальных замечаний по диссертации нет, однако возник ряд вопросов уточняющего характера:

1. Как оценивалось возможное влияние сопутствующих заболеваний на уровень провоспалительных маркеров?

2. В работе показано, что изменение маркеров воспаления и апоптоза влияет на течение ИБС. Какой из данных механизмов играет более важную роль: провоспалительные факторы или апоптоз?

Заключение

Диссертационная работа Захарьян Елены Аркадьевны на тему: «Взаимосвязи молекулярно-генетических маркеров и личностных характеристик с клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, представляет собой завершенное научно-квалифицированное исследование. Работа развивает концепцию патогенетической значимости интегрированного подхода в виде изучения комплекса клинических, молекулярно-генетических и личностных детерминант в течении ИБС. Полученные результаты обосновывают целесообразность применения описанного комплекса методов для персонифицированного скрининга пациентов с ИБС, что может способствовать оптимизации медико-социальной помощи данной группе пациентов.

Диссертационная работа соответствует п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени

доктора медицинских наук, а ее автор, Захарьян Елена Аркадьевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология, 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв заслушан, обсужден и утвержден на заседании кафедр патологической физиологии и внутренних болезней №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 1/25 от 26 августа 2025 г.

Заведующий кафедрой внутренних болезней №1
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

 А. И. Чесникова

«29» 08 2025г.

Заведующий кафедрой
патологической физиологии
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

 И. М. Котиева

«29» 08 2025г.

Подписи Чесниковой А.И и Котиевой И.М. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Н.Г. Сапронова