

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Власова Тимура Дмитриевича на диссертацию 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.**

### **Актуальность избранной темы**

Диссертационная работа посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии – ишемической болезни сердца (ИБС) и процессам атерогенеза. В связи с высокой распространенностью и частым развитием жизнеугрожающих осложнений, изучение факторов, связанных с развитием атеросклероза и, как следствие, ассоциированных с ним заболеваний, не вызывает сомнений. В литературе активно обсуждается роль процессов дислипидемии, процессов апоптоза, воспаления, эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса в атерогенезе, однако полной картины о взаимосвязях и вкладе каждого из них в развитие и прогрессирование атеросклероза нет. В последние годы становится популярной стратегия мультимаркерного подхода: многие исследования подтверждают, что одновременное количественное определение нескольких лабораторных показателей может быть более мощным инструментом для стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, ИБС, а также мониторинга эффективности терапии, поскольку позволяет более точно оценивать многочисленные аспекты патогенеза, что неопределимо для фундаментальных и клинических исследований. Отдельным вопросом является роль неконвенционных (личностных) факторов, которые наряду с известными молекулярными и другими факторами риска, играют значимую роль в распространенности, развитии и прогрессировании ИБС.

Автор ставит цель – установить связи между клиническими, функциональными, молекулярно-генетическими и психологическими показателями у лиц, страдающих ишемической болезнью сердца, и определить их значимость для характера течения и прогноза заболевания, что позволяет считать тему представленной к защите диссертационной работы актуальной.

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

В исследовании анализируются данные 286 человек, проведена комплексная оценка клинико-ангиографической картины, сонографических данных, маркеров системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, апоптоза, результатов молекулярно-генетических исследований и изучения личностных характеристик пациентов.

Показано, что наличие у пациентов более тяжелого течения ИБС ассоциируется с высокими сывороточными концентрациями фактора некроза опухоли-альфа, С-реактивного белка, фактора дифференцировки роста-15, эндокана и низкими – нейрегулина-1. Большая выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий и изменений ряда клинико-инструментальных характеристик (толщина комплекса интима-медиа, функциональные классы сердечной недостаточности и стенокардии, фракция выброса и размеры левого желудочка, количество шунтов при аортокоронарном шунтировании, возраст пациентов) ассоциируется с высокими сывороточными концентрациями Вах и р53, низкими – Bcl-2, Bcl-2/Вах и TRAIL. Выявлены аллельный варианты и сочетания в генах IL1 $\beta$ , EDN1, eNOS и IL1RN, ассоциированные с ИБС. Продemonстрировано, что анализ ключевых компонентов психологического статуса, таких как жизнестойкость, толерантность к неопределенности, копинг-стратегии, типы отношения к болезни, важен для выявления особенностей их влияния на течение ИБС и ее прогноз.



Материал обработан с помощью современных методов статистического анализа. Результаты исследования представлены в научных работах, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а также в журналах, входящих в международные базы данных Scopus/Web of Science.

### **Достоверность и новизна полученных автором результатов**

Достоверность научных положений, выводов, практических рекомендаций, которые формулирует Захарьян Е.А., основывается на полученных результатах исследования, убедительна и не вызывает сомнений.

Дизайн исследования составлен грамотно. Достижение поставленной цели обеспечивается применением детально описанных критериев включения и невключения, оценкой достаточного количества клинических, инструментальных, лабораторных, молекулярно-генетических и психологических показателей. Выводы и практические рекомендации основаны на полученных автором результатов и органично вытекают из поставленных цели и задач

В работе автор впервые у пациентов с ИБС применяет мультимаркерный подход, основанный на определении влияния клинических, лабораторных, инструментальных, генетических и психологических показателей на течение ИБС. Впервые определен комплекс наиболее значимых факторов в оценке выраженности коронарного атеросклероза, на основании определения которых предложен скрининговый метод ранней лабораторной диагностики, доступный, в том числе, в амбулаторных условиях и удобный для диспансерного наблюдения и назначения персонализированного лечения. По результатам регрессионного анализа с включением таких двух показателей, как фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) и эндокан, было предложено уравнение расчета баллов по

шкале SYNTAX, которое позволяет с помощью двух лабораторных маркеров прогнозировать выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с ИБС. Автором впервые выявлены генотипы и аллельные сочетания в генах IL1 $\beta$ , eNOS, EDN1, а также частота переменных tandemных повторов гена IL1RN, ассоциированные с ИБС в Крымском регионе. Результаты исследования демонстрируют вовлеченность молекулярно-генетических особенностей данных генетических локусов в развитие патологического процесса, что может быть использовано в качестве прогностического критерия развития ИБС и вероятных последующих осложнений. В диссертационной работе на большой когорте пациентов с ИБС выявлены характерные типы отношения к болезни, определены преобладающие копинг-стратегии, толерантности к неопределенности и жизнестойкости, отражающие личностный уровень больных, а также определены взаимосвязи между данными показателями и клинико-функциональными характеристиками пациентов.

Данная работа является комплексной и охватывает широкий спектр проблем и вопросов, касающихся особенностей патогенеза ИБС и влияния различных факторов на возникновение и прогрессирование атеросклеротического процесса.

### **Степень завершенности и качество оформления диссертации**

Диссертационная работа Захарьян Елены Аркадьевны написана в традиционном стиле и оформлена согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011. Ее структура отвечает классическим требованиям и включает введение, обзор литературы по изучаемому вопросу, главу «Материал и методы исследования», главы с результатами исследования и обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, список литературы, приложения А-Д. Список литературы включает 540 источников, из них 179 работ отечественных авторов и 361



зарубежных. Диссертация изложена на 330 страницах, содержит 57 таблиц и 36 рисунков.

Во введении раскрыта актуальность выбранной темы, корректно сформулированы цель, задачи исследования и положения, выносимые на защиту. Первая глава представлена обзором литературы с включением в анализ публикаций последних лет. В главе «Материалы и методы исследования» представлен дизайн первого и второго этапов исследования, даны подробные характеристики клинических, лабораторных, инструментальных, генетических, психологических и статистических методов исследования. Результаты исследования представлены в пяти разделах. В разделе «Исследование лабораторных маркеров у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от особенностей течения заболевания» автором приведены данные исследования GDF-15, нейрегулина-1, эндокана, эндоглина, маркеров апоптоза, ФНО- $\alpha$ , С-реактивного белка, нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения. В разделе «Исследование однонуклеотидных полиморфизмов генов у пациентов с ишемической болезнью сердца» представлены данные изучения однонуклеотидных полиморфизмов, а также частоты вариабельных tandemных повторов генов IL-1 $\beta$ , eNOS, EDN1, IL1-RN. В разделе «Изучение психологических особенностей пациентов с ишемической болезнью сердца» отдельным блоком представлены результаты определения типов отношения к болезни, стратегий совладания со стрессом, уровня жизнестойкости, толерантности к неопределенности и осмысленности жизни всех испытуемых. Каждый из разделов включает большое число графиков, таблицы, что существенно облегчает восприятие материала. В целом, результаты исследований изложены подробно, логично и соответствуют поставленным задачам.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автором всесторонне отражены и обсуждены полученные результаты. Анализ результатов

собственных исследований и их обсуждения в свете современных данных мировой литературы завершает резюмирующее заключение.

Диссертационная работа написана литературным русским языком с использованием правильной терминологии и стилистики и оформлена в соответствии с требованиями ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные результаты и практические рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании, внедрены в клиническую практику кардиологических отделений № 1-3 структурного подразделения Кардиологический диспансер ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», а также используются при обучении студентов кафедр внутренней медицины №1, внутренней медицины №2, пропедевтики внутренней медицины Медицинского института имени С.И. Георгиевского, кафедр социальной психологии и общей психологии и психофизиологии Института «Таврическая академия» ФГАОУ ВО «Крымский Федеральный университет имени В.И. Вернадского».

### **Полнота опубликования основных результатов исследования**

Результаты проведенного исследования опубликованы в 30 научных работах, из них 19 статей в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для опубликования результатов исследований диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (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 публикации в полной мере отражают содержание работы.

### **Замечания по диссертации**

Принципиальных замечаний по выполненной работе нет, хотя в ходе детального знакомства с диссертацией возник ряд вопросов уточняющего характера:

1. Как можно объяснить низкие значения нейрегулина -1 при осложненном течении ИБС, наличии хронической аневризмы левого желудочка, а также снижение его концентрации по мере увеличения сроков после перенесенного ОКС?

2. Какой механизм может лежать в основе увеличения концентрации GDF-15 у пожилых пациентов?

### **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, является законченной научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение важной научной проблемы – выявления наиболее значимых патогенетических, клинических и личностных факторов в течении ишемической болезни сердца.

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 заслуживает присуждения ученой

степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.20. – кардиология,  
3.3.3. – патологическая физиология.

Официальный оппонент:  
доктор медицинских наук,  
профессор, заведующий кафедрой патофизиологии  
с курсом клинической патофизиологии  
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
имени академика И. П. Павлова»  
Министерства здравоохранения РФ  
« 23 » 09 2025г.

Т. Д. Власов



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации, 197022, Российская Федерация, г.  
Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.  
Тел.: +7 (812) 338-66-01;  
Email: [info@1spbgmu.ru](mailto:info@1spbgmu.ru).

