

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой внутренних болезней №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Михина Вадима Петровича на диссертацию Захарьян Елены Аркадьевны на тему «Взаимосвязи молекулярно-генетических маркеров и личностных характеристик с клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.20. – кардиология, 3.3.3. – патологическая физиология.

Актуальность исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой многофакторную патологию, по-прежнему определяющую высокую заболеваемость, инвалидизацию и смертность людей трудоспособного возраста (около 30% от всех летальных исходов в развитых странах). В связи с тем, что атеросклеротическое поражение сосудистой стенки является ведущим фактором развития ИБС, поиск дополнительных прогностических критериев течения коронарного атеросклероза представляется актуальной задачей.

В научной литературе описано большое количество как новых, так и полиморфных вариантов ранее известных генов, вовлеченных в развитие атеросклеротического процесса, число которых постоянно увеличивается, что, в свою очередь, приводит к существенному росту внимания к поиску и оценке факторов генетического риска развития атеросклероза. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют, что основные конституциональные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как атерогенные дислипидемии, артериальная гипертензия, избыточная масса тела, сахарный диабет, отягощенный наследственный анамнез существуют или формируются в детском возрасте и имеют генетическую основу. Эндотелиальная дисфункция, воспаление, нарушенный метаболизм липопротеинов и гомоцистеина, а также дисфункциональная коагу-

ляция и фибринолиз, играющие важную роль в развитии атеросклеротических поражений, регистрируются с детского возраста. Показана значимая роль биомаркеров субклинического воспаления в прогрессировании атеросклероза при хронической ИБС, остром коронарном синдроме, периферическом атеросклерозе и в развитии повторных сердечно-сосудистых событий.

Также необходимо отметить значимую роль психоэмоциональных воздействий, входящих в число ведущих факторов риска развития ИБС и оказывающих влияние как на ее течение, так и прогноз. Психологическая готовность пациентов к проведению лечебно-диагностических мероприятий является важным компонентом лечебно-реабилитационного процесса. Особенно актуальным в этой области становится изучение самосознания больного человека: уровня его самооценки, отношения к себе, осмысленности жизни, толерантности к неопределенности и жизнестойкости, механизмов совладания со стрессом, сформированной внутренней картины болезни, которые влияют на особенности поведенческих реакций пациентов в ситуации болезни.

Выполненные в данном направлении научные исследования носят разрозненный характер и не дают целостного представления о характере взаимосвязей между различными факторами у пациентов с ИБС, а также их значимости для характера течения и прогноза заболевания. Вместе с тем, комплексный подход к изучению клинических, функциональных, молекулярно-генетических и психологических показателей может значительно приблизить принципы лечебно-диагностических стратегий к отдельно взятому пациенту. Приведенные аргументы послужили убедительным основанием для диссертационного исследования Захарьян Е.А., в котором предпринята успешная попытка глубокого анализа факторов, ассоциированных с ИБС, и формирования целостной склинической, патогенетической и психологической картины исследуемой нозологии.

Оценка новизны результатов исследования

В проведенном исследовании Захарьян Е.А. впервые у пациентов с ИБС применен мультимаркерный подход, основанный на определении зна-

чимости клинических, лабораторных и генетических показателей в течении ИБС, что позволяет эффективно использовать комплекс лабораторных показателей при скрининге пациентов за счет оценки различных патогенетических механизмов.

Определен комплекс наиболее значимых факторов в оценке выраженности коронарного атеросклероза, на основании определения которых предложен скрининговый метод ранней лабораторной диагностики, в том числе, в амбулаторных условиях 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 (КА) у пациентов с ИБС. Впервые выявлена прямая корреляционная связь между концентрацией эндокана в сыворотке крови и факторами, усиливающими апоптоз.

Впервые показано уменьшение сывороточных значений нейрегулина-1 по мере увеличения выраженности атеросклеротического поражения КА, а также более низкие его концентрации у пациентов с фибрилляцией предсердий и аневризмой левого желудочка в сравнении с пациентами без указанной патологии.

Автором впервые выявлены генотипы и аллельные сочетания в генах IL1 β , eNOS, EDN1, а также частота вариабельных 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.

На большой когорте пациентов с ИБС выявлены характерные типы отношения к болезни в зависимости от клинических и функциональных осо-

бенностей пациентов, определены преобладающие копинг-стратегии, уровень смысложизненных ориентаций, толерантности к неопределенности и жизнестойкости, отражающие личностный уровень больных.

Впервые у пациентов с ИБС выявлено преобладание тревожной и паранойяльной реакций на болезнь и снижение толерантности к неопределенности. Также впервые показано, что пациенты с ИБС реже используют такие стратегии совладания со стрессом, как конфронтация, поиск социальной поддержки, планирование решения проблемы, положительная переоценка, чем представители группы контроля. Впервые показано, что пациенты с постоянной формой фибрилляции предсердий значимо реже больных с синусовым ритмом используют копинг-стратегии «конфронтация» и «планирование решения проблемы», тем самым избегая активных действий для преодоления сложных ситуаций.

Впервые у больных с ИБС накануне кардиохирургических вмешательств продемонстрирована высокая распространенность дезадаптивных ТООБ, выявлены изменения в смысловой сфере, уровне жизнестойкости, толерантности к неопределенности.

В диссертационной работе с помощью многофакторного линейного регрессионного анализа показана взаимосвязь выраженности атеросклеротического поражения КА с 11 изученными показателями, из которых 3 являлись факторами патогенеза заболевания (GDF-15, p53, эндокан), а еще 8 – психологическими характеристиками пациентов.

Проведенное автором сопоставление выявленных изменений молекулярных маркеров и психологических особенностей личности обосновывает необходимость разработки методических рекомендаций с целью выявления показаний для проведения своевременной психокоррекции.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные в работе данные о взаимосвязи между 10 молекулярными маркерами, особенностями течения ИБС и различной выраженностью атеросклеротического поражения КА позволяют эффективно использовать данный

лабораторный комплекс при скрининге пациентов с целью определения состояния различных звеньев атерогенеза.

Предложенное в диссертации уравнение расчета выраженности коронарного атеросклероза является важным практическим инструментом, позволяющим повысить эффективность стратификации риска прогрессирования атеросклеротического поражения КА при ИБС. На основании этих данных автором разработан способ неинвазивной диагностики выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий, привлекательный своей дешевизной, безопасностью и простотой использования в амбулаторных условиях.

Обоснование проведения генетической диагностики дает возможность для выявления риска развития ИБС, способствует раннему началу проведения профилактических и лечебных мероприятий с целью снижения сердечно-сосудистых рисков и развития осложнений.

В диссертационной работе изучена распространенность, механизмы влияния, клиническая и прогностическая значимость отношения к болезни, преобладающих копинг-стратегий, уровня осмысленности жизни, жизнестойкости и толерантности к неопределенности у пациентов с ИБС, в том числе перед проведением плановых кардиохирургических вмешательств (ЧКВ и АКШ). Выявлены наиболее значимые паттерны психоэмоционального и функционального статуса пациентов, а также влияние субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции, апоптоза на течение ИБС при различных психологических особенностях личности в Крымском регионе. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности разработки и внедрения в деятельность практического здравоохранения специальных программ, направленных на раннее выявление показаний для проведения психокоррекции, а также разработки методов когнитивно-поведенческой терапии, что представляется важным как с терапевтической целью, так и в плане сокращения экономических затрат системы здравоохранения.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования Захарьян Е.А., продемонстрировали, что комплексный подход, сочетающий клинические, функциональные, молекулярно-генетические и психологические методы, позволил не только получить среднегрупповые характеристики функциональных и психосоматических показателей, но и установить статистически доказанные взаимосвязи между функционально важными генотипами, патогенетически значимыми молекулярными маркерами, выявить группы факторов, показательных с точки зрения количественной оценки риска развития и прогрессирования атеросклеротических процессов у пациентов с ИБС.

Следует отметить, что выполненное исследование позволяет сформировать обоснованный интегральный персонифицированный подход к комплексной оценке состояния пациента с ИБС с учетом клинических, психофизиологических, функциональных, биохимических и генетических маркеров с целью оптимизации лечения и вторичной профилактики ИБС.

Оценка достоверности и обоснованности основных положений, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным количеством испытуемых основной и контрольной групп, обоснованным распределением пациентов по клиническим группам, применением современных лабораторных методов исследования. Все использованные средства измерений и оборудование медицинского назначения были метрологически обеспечены на протяжении выполнения исследований и позволяют получать достоверные данные, а их номенклатура соответствует поставленной цели и задачам диссертационной работы. Грамотный статистический анализ подтверждает достоверность полученных результатов. Цель исследования сформулирована четко, а задачи направлены на ее достижение. Материал в диссертации изложен последовательно и логично. Использованные в исследовании методики валидны и убедительно описаны в соответствующих главах, данные получены на современном

оборудовании. Основные положения, выводы и рекомендации основываются на полученных результатах, логически из них вытекают, убедительны и соответствуют цели и задачам работы. Следовательно, диссертация представляется целостным и завершенным трудом.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения диссертации изложены 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. Результаты исследования и основные положения диссертации были доложены на 63 российских и международных научных научно-практических конференциях, съездах, форумах и конгрессах.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертация Захарьян Е. А. изложена на 330 страницах, содержит 57 таблиц и 36 рисунков. Список литературы включает 540 источников, из них 179 работ отечественных авторов и 361 зарубежных. Диссертационная работа написана в традиционном стиле и включает следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение полученных результатов», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации» и «Список литературы», приложения А-Д.

В разделе «Введение» продемонстрированы современные эпидемиологические данные и социальная значимость ишемической болезни сердца, обоснована актуальность проблемы, четко сформулирована цель и определены задачи исследования. Автором показана научная новизна, практическая и

теоретическая значимость результатов исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту. Приведена информация о степени достоверности полученных данных, их апробации на научно-практических конференциях, внедрении.

Глава «Обзор литературы» представляет собой серьезный и тщательный анализ современного состояния проблемы, которой посвящена диссертационная работа. В нем диссертант суммирует важнейшие сведения многочисленных исследований, посвященных изучению молекулярно-генетических, клинических и личностных факторов пациентов с ИБС. Обзор литературы свидетельствует о том, что автор достаточно эрудирован в отношении изучаемой темы и демонстрирует необходимость дальнейшего изучения возможностей комплексного подхода к данной нозологии.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно и адекватно поставленным задачам исследования описаны методы обследования. В этой главе приведены общая характеристика пациентов, изложен дизайн первого и второго этапов исследования, подробно освещены общеклинические, лабораторные, молекулярно-генетические, инструментальные, психологические и статистические методики.

Результаты выполненной работы составляют самую значительную часть диссертации, они структурированы в соответствии с дизайном проведенных экспериментальных исследований и содержат их результаты. В частности, приведены данные исследования GDF-15, нейрегулина-1, эндокана, эндоглина, маркеров апоптоза, ФНО- α , С-реактивного белка, нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения. Также представлены данные изучения однонуклеотидных полиморфизмов, а также частоты варьируемых тандемных повторов генов IL-1 β , eNOS, EDN1, IL1-RN. В это же разделе 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 подразделов 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» автор проводит сравнительный анализ полученных данных с опубликованными ранее результатами исследований преимущественно зарубежных ученых. С учетом полученных результатов и сведений доступной литературы автор описывает с клинической, патогенетической и психологической точек зрения особенности течения ишемической болезни сердца в различных группах пациентов. Предлагаемая в конце раздела патогенетическая схема украшает работу. Резюме, в котором автор подводит итоги выполненной работы и обозначает наиболее значимые направления дальнейших исследований выглядит логичным и обоснованным.

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

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.

На основании вышеизложенного считаю, что диссертационная работа Захарьян Е.А. является завершенным научным исследованием, ее автор достигла поставленной цели и выполнила поставленные задачи. Принципиальных замечаний по содержанию диссертационного исследования нет.

Представленная работа является законченным фундаментальным исследованием, имеющим перспективы практического применения, в котором показана взаимосвязь клинических, функциональных, молекулярно-генетических и психологических показателей у лиц с ишемической болезнью сердца, и определена их значимость для характера течения и прогноза заболевания.

В процессе ознакомления с работой возникли следующие вопросы:

1. Чем определялся выбор критериев стратификации и рандомизации при формировании групп, включенных в исследование?
2. Какие результаты на уровне регионального здравоохранения Вы ожидаете получить при практическом использовании Ваших рекомендаций в клинической и амбулаторной практике?

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-квалификационной работой, соответствующей заявленным научным специальностям, в которой содержится решение актуальной для кардиологии и патологической физиологии масштабной научной проблемы – определению взаимосвязи между клиническими, функциональными, молекулярно-генетическими и психологическими показателями у лиц с ишемической болезнью сердца и изучению их значимости для оценки характера течения и прогноза заболевания.

Результаты диссертационного исследования Захарьян Е. А., продемонстрировавшего роль биомаркеров, характеризующих различные этапы атеросклеротического процесса, генотипов и аллельных сочетаний в генах, ассоциированных с ИБС, а также выявленные личностные характеристики больных, могут рассматриваться как фундамент для разработки и оптимизации диагностических и терапевтических подходов к пациентам с ИБС в рамках персонализированной медицины, и могут быть внедрены в повседневную клиническую практику врачей-кардиологов, терапевтов и клинических психологов.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа «Взаимосвязи молекулярно-генетических маркеров и личностных характеристик с клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца» соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Е.А.Захарьян 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 внутренних болезней №2
ФГБОУ ВО «Курский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ

Михин Вадим Петрович

«22» сентября 2025 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Михина Вадима Петровича заверяю:

ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,
доктор биологических наук, профессор



Медведева Ольга Анатольевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3.
Тел.: +7 (4712) 58-81-32 Email: kurskmed@mail.ru