

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Панова Алексея Владимировича 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 темы исследования. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной заболеваемости и смертности, обычно вызванной пагубным воздействием факторов риска на сердечно-сосудистую систему. Несмотря на то, что профилактические мероприятия, основанные на борьбе с традиционными факторами риска, помогли снизить заболеваемость ИБС, она остается основной причиной смерти во всем мире. В недавнем исследовании пациентов с впервые выявленным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, у 15% отсутствовали стандартных модифицируемые сердечно-сосудистые факторы риска (определяемые как SMuRFs) и у них наблюдался значимо повышенный риск смерти от всех причин по сравнению с теми, у кого есть хотя бы один модифицируемый фактор риска. Это наблюдение призывает к действиям по выявлению еще не обнаруженных причин такого непредсказуемого течения ИБС.

В настоящее время большое внимание уделяется нетрадиционным факторам риска в искусственной, природной и социальной среде, которые в совокупности вносят существенный вклад в бремя болезней и определяют остаточный риск. Важно отметить, что эти сложные факторы взаимодействуют нелинейно и непредсказуемым образом, часто усиливая пагубные эффекты, приписываемые одному фактору или совокупности этих факторов. По этой причине эпидемиологи недавно ввели новую парадигму, называемую экспосомой, для определения совокупности воздействия этих новых факторов риска. Внимание к нетрадиционным факторам риска, включая загрязнение (воздуха, воды, почвы и воздействие химических

веществ), психический стресс, депрессию и социальную изоляцию, а также поиск новых предикторов неблагоприятного течения ИБС вполне оправдано.

Психоэмоциональные воздействия, входящие в число ведущих факторов риска развития ИБС, оказывают влияние как на ее течение, так и прогноз. Известно несколько путей, которые потенциально связывают негативные психоэмоциональные расстройства с ИБС: косвенный механизм в виде поведенческих реакций, проявляющихся низкой физической активностью, приверженностью к нездоровому образу жизни, невыполнением рекомендаций врача и низкой комплаентностью к назначаемой терапии; прямой патофизиологический механизм в виде вегетативного дисбаланса, серотонинергического дефицита в нейронах, активации воспалительных реакций, повышенного тромбогенного потенциала крови и эндотелиальной дисфункции. Их относительное значение до настоящего времени не установлено.

Непредсказуемость течения ИБС, относительное значение степени анатомического стеноза и традиционных факторов риска в прогнозе пациентов подтверждаются результатами исследований последних лет. В недавнем исследовании PREVENT показана эффективность профилактической реваскуляризации миокарда для лечения неограничивающих кровотоков так называемых «уязвимых бляшек». В другом недавнем исследовании в большой группе пациентов (>15.000), получавших статины и перенесших реваскуляризацию, остаточное воспаление, но не риск повышения холестерина, было связано с повышенным риском сосудистых событий в период последующего наблюдения. С этих позиций, одной из важнейших задач, стоящих перед современной клинической кардиологией, является поиск новых молекулярно-генетических маркеров, связанных с неблагоприятным течением ИБС и развитием ее осложнений.

Учитывая все вышесказанное, диссертационное исследование Захарьян Е.А., целью которого явилось установление связи между клиническими, функциональными, молекулярно-генетическими и психологическими

показателями у лиц, страдающих ишемической болезнью сердца, и определение их значимости для характера течения и прогноза заболевания, является актуальным и своевременным.

Научная новизна и практическая значимость. В диссертации Захарьян Е.А. представлены результаты, обладающие научной новизной и имеющие большую практическую значимость. Получены новые данные о значимости клинических, лабораторных и генетических показателей в течении ИБС, которые были оценены в рамках мультимаркерного подхода, что позволяет эффективно использовать комплекс лабораторных показателей при скрининге пациентов за счет оценки различных патогенетических механизмов (низкоинтенсивное воспаление - ФНО- α , СРБ, GDF-15, эндотелиальная дисфункция - ESM-1, sEng, NRG-1, апоптоз - Bcl2, Bax, p53, TRAIL). 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 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. Выявлена прямая корреляционная связь между концентрацией эндокана в сыворотке крови и факторами, усиливающими апоптоз. Показано уменьшение сывороточных значений нейрегулина-1 по мере увеличения выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий, 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 варьируемых 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 (ТОБ) в зависимости от клинических и функциональных особенностей пациентов, определены преобладающие копинг-стратегии, уровень смысловых ориентаций, толерантности к неопределенности и жизнестойкости, отражающие личностный уровень больных. У пациентов с ИБС выявлено преобладание тревожной и паранойяльной реакций на болезнь и снижение толерантности к неопределенности. Также 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. Установлено, 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. У больных с ИБС накануне кардиохирургических вмешательств продемонстрирована высокая распространенность дезадаптивных ТОБ, выявлены изменения в смысловой сфере, уровне жизнестойкости, толерантности к неопределенности. С помощью многофакторного линейного регрессионного анализа показана взаимосвязь выраженности коронарного атеросклероза с 11 изученными показателями, из которых 3 являлись факторами патогенеза заболевания (GDF-15, p53, эндокан), а еще 8 – психологическими характеристиками пациентов.

Предложенное в диссертации уравнение расчета выраженности коронарного атеросклероза является важным практическим инструментом, который может повысить эффективность стратификации риска прогрессирования атеросклеротического поражения КА у пациентов с ИБС. На основании этих данных разработан «Способ неинвазивной диагностики выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий». Этот способ привлекателен своей невысокой стоимостью, безопасностью и простотой использования в амбулаторных условиях.

В диссертационной работе изучена распространенность, механизмы влияния, клиническая и прогностическая значимость ТОВ, преобладающих копинг-стратегий, уровня осмысленности жизни, жизнестойкости и толерантности к неопределенности у пациентов с ИБС, в том числе перед проведением плановых чрескожного коронарного вмешательства и аортокоронарного шунтирования. 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, позволяет 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.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы в практике и учебном процессе. Результаты диссертационного исследования Захарьян Е.А., научные положения и выводы могут быть внедрены в повседневную клиническую практику врачей-кардиологов, терапевтов и клинических психологов, а также в образовательный процесс обучения студентов, ординаторов и врачей, обучающихся на циклах переподготовки и повышения квалификации.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов. 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. Современный статистический анализ подтверждает достоверность полученных результатов. Цель исследования и поставленные задачи логически взаимосвязаны и четко сформулированы; основные положения, выводы и рекомендации основываются на полученных результатах, логически из них вытекают, убедительны и соответствуют цели и задачам работы.

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.

Общая характеристика работы. Диссертационная работа Захарьян Е. А. 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. Диссертация изложена на 330 страницах, содержит 57 таблиц и 36 рисунков. Список литературы включает 540 источников, из них 179 работ отечественных авторов и 361 зарубежных.

В разделе «Введение» 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.

В разделе «Обзор литературы» приведен достаточно полный анализ современного состояния проблемы, которой посвящена диссертационная работа. Обзор литературы свидетельствует о том, что автор достаточно эрудирован в отношении изучаемой темы; данный раздел диссертации выполняет свою основную роль – актуализирует проблему изучения современных молекулярно-генетических маркеров атерогенеза и ИБС, акцентируя особое внимание на личностных характеристиках пациентов, и демонстрирует необходимость дальнейшего изучения возможностей комплексного подхода к данной нозологии.

В разделе «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 и психологические методики. Для обработки данных использованы самые современные методы статистической обработки.

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 переменных 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 разделе «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.

Выводы, которые формулирует Захарьян Е.А., основываются на полученных результатах исследования, убедительны и соответствуют поставленным цели и задачам. 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.

Вопросы и замечания. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Представляются излишними 5 и 6 практические рекомендации, поскольку в работе непосредственно эффективность психологического сопровождения пациентов не оценивалась. В процессе изучения работы возникли вопросы для дискуссии:

1. Работа во многом затрагивает фундаментальные аспекты кардиологии. Как и где, на Ваш взгляд, можно применить полученные результаты в клинической кардиологии?

1. Как определение психологических особенностей пациентов можно применить в совершенствовании лечебной тактики при ведении пациентов с ИБС?

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 содержится решение важной научной проблемы, а именно развитие концепции патогенетической роли молекулярно-генетических и личностных характеристик в течении ишемической болезни сердца с целью персонифицированного скрининга пациентов, выявления показаний для обследования и лечения, имеющей важное социально-экономическое значение.

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 кафедры факультетской терапии
с клиникой института медицинского образования,
заведующий научно-исследовательской лабораторией
ишемической болезни сердца

ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ

«02» сентября 2025г.

 А. В. Панов

Подпись доктора медицинских наук, профессора Панова Алексея Владимировича заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
д.мед.н., профессор

А. О. Недошивин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

Тел.: +7 (812) 702-37-12

Email: kft@almazovcentre.ru