

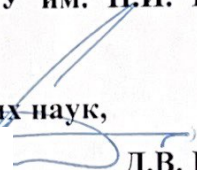
«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России

доктор биологических наук,
профессор




Д.В. Ребриков

! г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Марии Олеговны Плотниковой на тему: «Клинико-эпидемиологические и иммунопатофизиологические особенности острых форм ишемической болезни сердца у лиц молодого и среднего возраста», представленную к защите в диссертационный совет Д 21.2.015.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Курский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 – кардиология, 3.2.7 – аллергология и иммунология

Актуальность темы диссертационного исследования

Среди многочисленных проблем современного здравоохранения ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает особое место, что определяется как высокой частотой ее встречаемости у лиц трудоспособного возраста, так и рядом нерешённых проблем в вопросах диагностики, лечения и прогнозирования исходов. Проведенные популяционные эпидемиологические исследования

определили ключевые направления в области превентивной кардиологии, сосредоточенные на выявлении и управлении факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, что в рамках реализации стратегии первичной и вторичной профилактики ИБС на региональном уровне приобретает все большую актуальность и социальную значимость.

Установление важной роли иммунной системы в патогенезе кардиоваскулярной патологии позволило выявить новые потенциально модифицируемые факторы, являющиеся первопричиной развития острых форм ИБС, а также фармакологические точки приложения, позволяющие влиять на течение и исход как основного заболевания, так и последующее развитие постишемического миокардиального ремоделирования. Это инициирует проведение новых патогенетически обоснованных исследований, разработку скрининговых методов и дифференциально-диагностических подходов при острых формах ишемической болезни сердца.

В связи с этим, своевременность, важность и актуальность темы диссертационного исследования М.О. Плотниковой как для практической кардиологии, так и для клинической иммунологии, не вызывает сомнений.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», о чем свидетельствует номер государственного учета научно-исследовательской работы (122092900003-6).

Научная новизна исследования и полученных результатов

Практически все результаты, полученные автором, являются новыми или существенно расширяют известные ранее факты.

Особый интерес представляют полученные за шестилетний период

наблюдения данные о распространенности, структуре и факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний в Орловской области среди лиц молодого и среднего возраста, которые легли в основу изучения иммунопатогенетических аспектов ишемической болезни сердца и разработки дифференциально-диагностических критериев при остром коронарном синдроме (ОКС).

Абсолютно новыми являются полученные данные об изменении продукции основных белков WNT-сигнального пути (β -катенина, склеростина, GSK-3 α , WIF-1 и DVL-1) при острых формах ИБС, которые расширяют представления об иммунопатофизиологических механизмах, вовлеченных в процесс постишемического ремоделирования миокарда.

В результате проведенного исследования показана возможность комплексного использования показателей (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10, оксида азота, миелопероксидазы) в качестве дополнительных маркеров острого воспалительного ответа на развитие ишемии и некроза кардиомиоцитов, а также получены новые данные об изменении биомаркеров митохондриальной дисфункции (мембранного потенциала и степени митофагии мононуклеаров периферической крови) при острых формах ИБС у лиц молодого и среднего возраста.

Проведение статического анализа полученных данных позволило соискателю установить величины пороговых значений показателей оксида азота, миелопероксидазы, WIF-1, ИЛ-6 в качестве дополнительных диагностических и прогностических маркеров ОКС у больных трудоспособного возраста.

Автором разработана прикладная компьютерная программа «Калькулятор расчета вероятностного исхода острого коронарного синдрома», позволяющая прогнозировать исход ОКС у лиц молодого и среднего возраста

Значимость для науки и практической деятельности полученных результатов

Полученные диссертантом данные имеют важное значение для теоретической и практической медицины, так как в результате проведенных

исследований получены новые данные о роли WNT- сигналинга в патогенезе острых форм ИБС и миокардиального ремоделирования у лиц молодого и среднего возраста.

В работе выявлены и сопоставлены изменения большого спектра лабораторно-инструментальных показателей, отражающих состояние цитокинового, оксидантного и митохондриального статуса, а также степень выраженности постишемического ремоделирования миокарда и установлены их взаимозависимости, на основании полученных данных автором предложены дополнительные биомаркеры неблагоприятного течения ОКС у лиц молодого и среднего возраста.

Выявленные клиничко-эпидемиологические особенности распространенности ИБС и факторов риска подчеркивают важность учета региональных особенностей субъекта.

Интересной и совершенно новой является разработанная автором прикладная компьютерная программа, разработанная с использованием методов машинного обучения, «Калькулятор расчета вероятностного исхода острого коронарного синдрома», которая позволяет выявлять пациентов с высоким риском развития острого инфаркта миокарда

Личный вклад автора

В планировании и выполнении диссертационного исследования самостоятельность М.О. Плотниковой прослеживается на всех этапах работы. Автору, после проведения анализа отечественных и зарубежных литературных источников, принадлежит основная заслуга в разработке дизайна и протокола исследования. Диссертантом произведен отбор клинического материала (формирование исследуемых групп пациентов с острым коронарным синдромом). Все иммунологические и экспериментальные исследования, а также анализ и статистическая обработка результатов проведены диссертантом.

Все это указывает на то, что диссертационная работа является самостоятельным научным трудом автора, выполненная и написанная лично.

Соответствие специальности

Диссертационная работа Марии Олеговны Плотниковой на тему: «Клинико–эпидемиологические и иммунопатофизиологические особенности острых форм ишемической болезни сердца у лиц молодого и среднего возраста» соответствует специальностям 3.1.20 – кардиология, 3.2.7 – аллергология и иммунология

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертационной работы

Полученные результаты могут быть успешно использованы не только в теоретической, но и в практической сфере, представляя интерес как для врачей кардиологов и аллергологов-иммунологов, так и для специалистов смежных специальностей (врачей общей практики, клинических фармакологов, патофизиологов).

Полученные результаты исследований используются в лечебно-профилактической работе БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» и БУЗ Орловской области «Поликлиника № 3», а также могут быть внедрены в диагностическую деятельность других лечебно-профилактических учреждений.

Теоретические аспекты иммунопатогенеза острых форм ИБС вошли в научно-исследовательскую работу кафедр внутренних болезней, иммунологии и специализированных клинических дисциплин ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры факультетской терапии медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» и используются в лекционных курсах и на практических занятиях.

Публикации

Результаты исследований широко представлены в научной печати. По теме диссертационного исследования опубликовано 14 работ, среди которых 1 статья в журнале, включенном в международную базу Scopus, 5 - в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства Образования Российской Федерации. Отдельно стоит отметить, что результаты опубликованы в ведущих отечественных журналах, кроме того, по результатам исследования автором получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022668140 «Калькулятор расчета вероятностного исхода острого коронарного синдрома» от 04.10.2022 г.

Объем и структура диссертации

Диссертация Плотниковой М.О. изложена на 175 страницах машинописного текста, иллюстрирована 29 рисунками и 20 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований (главы 3-6), заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений, а также библиографического указателя, содержащего 301 источник литературы, из которых 30 отечественных и 271 иностранный, большинство из которых опубликованы в последние 5-10 лет, что дополнительно свидетельствует об особой актуальности выбранной автором темы исследования.

Введение работы содержит все необходимые разделы: актуальность, степень научной разработанности темы, цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, методологию и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробации результатов, публикации.

Обзор литературы состоит из двух подглав, первая из которых посвящена анализу эпидемиологических исследований сердечно-сосудистых заболеваний, факторам риска и используемым подходам к оценке качества жизни пациентов. Вторая подглава посвящена исследованиям современного состояния вопроса о роли иммунных, оксидативных и митохондриальных нарушений в патогенезе

ишемической болезни сердца. В этой главе Мария Олеговна достаточно полно и на высоком академическом уровне освещает действующее состояние проблемы, а также выявляет перспективность дальнейших исследований в данном направлении.

В второй главе, посвященной использованным материалам и методам диссертационного исследования, соискатель приводит подробную характеристику групп пациентов, перечисляет все использованные инструментальные и лабораторные иммунологические и биохимические методы исследования, описывает методологию статистической обработки полученных результатов, а также использованные методы машинного обучения.

Третья глава освещает результаты проведенного анализа заболеваемости, смертности от сердечно-сосудистой патологии, а также оценке качества жизни и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, проживающих на территории Орловской области, и демонстрирует выявленные региональные особенности, что крайне актуально в свете реализации Федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями».

Главы 4-5 посвящены результатам собственных лабораторных и экспериментальных исследований, в которых в логической последовательности приводятся данные оценки изменений компонентов WNT-сигнального пути (β -катенина, склеростина, WIF-1, GSK-3 α , GSK-3 β , DVL-1), показателей оксидантного (метаболитов оксида азота, супероксиддисмутазы и миелопероксидазы) и цитокинового статуса (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α), а также митохондриального гомеостаза (степени митофагии и мембранного потенциала митохондрий) мононуклеаров периферической крови пациентов с инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией и условно-здоровых лиц. Полученные в исследованиях данные и результаты проведенного корреляционного анализа расширяют представления о едином патогенетическом механизме развития ишемической болезни сердца.

Особый интерес вызывает глава 6, в которой Мария Олеговна делает попытку разработки нового подхода к дифференциальной диагностике исходов

острого коронарного синдрома у пациентов молодого и среднего возраста, результатами которой стала разработка программы для ЭВМ, что может быть потенциально применимо в практическом здравоохранении в специализированных кардиологических отделениях.

В заключении диссертант приводит анализ результатов исследований в сопоставлении с данными отечественных и зарубежных авторов. М.О. Плотникова проводит глубокий и полный анализ данных, предлагая свою интерпретацию выявленных закономерностей, что позволило ей сформулировать аргументированные выводы и практические рекомендации.

Замечания

Диссертационная работа М.О. Плотниковой выполнена на достаточно высоком научно-методическом уровне, принципиальных замечаний по работе нет. Имеющиеся единичные механические опечатки по тексту, не искажают смысл написанного и не влияют на восприятие смысла работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа М.О. Плотниковой «Клинико-эпидемиологические и иммунопатофизиологические особенности острых форм ишемической болезни сердца у лиц молодого и среднего возраста» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора В.И. Вишневого, доктора медицинских наук, профессора И.А. Снимщиковой, содержащей новое решение актуальной научной задачи по совершенствованию диагностики острых форм ИБС у лиц молодого и среднего возраста, имеющей существенное значение для кардиологии, и изучению иммунопатофизиологических механизмов, вовлечённых в процесс постишемического ремоделирования миокарда, имеющей существенное значение для аллергологии и иммунологии.

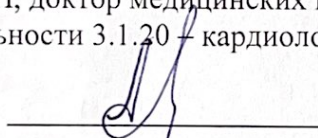
Диссертация полностью соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. «О порядке присуждения ученых

степеней» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2013, №40, ст.5074; 2016, №18, ст. 2629; №32, ст.5125; 2017, №23; ст. 3347; 2018, № 41, ст. 6260; 2021, № 13, ст. 2252), в редакции Постановления Правительства РФ от 11.09.2021г. № 1539, а ее автор достоин присуждения ученой степени по специальностям 3.1.20 – кардиология, 3.2.7 – аллергология и иммунология.

Диссертация и отзыв обсуждены и приняты на совместном заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета и кафедры иммунологии медико-биологического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России) протокол заседания № 12 от «08» декабря 2022 г.

Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук (шифр научной специальности 3.1.20 – кардиология),

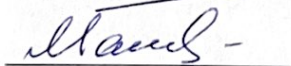
профессор



Григорий Павлович Арутюнов

Профессор кафедры иммунологии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктор медицинских наук (шифр научной специальности 3.2.7 – аллергология и иммунология),

профессор



Людмила Викторовна Ганковская


Подпись д.м.н., профессора Г. П. Арутюнова,
д.м.н., профессора Л. В. Ганковской заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ

к.м.н., доцент



И. Пирогова Минздрава России,

 Ольга Михайловна Демина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)

117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1;
электронная почта: rsmu@rsmu.ru; сайт: <https://rsmu.ru>