

## О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу Балацкого Александра Владимировича на тему: «Ассоциация молекулярно-генетических факторов с развитием инфаркта миокарда у лиц без ранее верифицированной стенокардии напряжения и с критериями нестабильности атеросклеротических бляшек», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 (кардиология).

### Актуальность исследования

Одним из важных направлений в современной кардиологии остается борьба с атеросклерозом и его угрожающими жизни осложнениями, в частности, с инфарктом миокарда и ишемическим инсультом. Как правило, угрожающие жизни осложнения атеросклероза связаны с тромботической окклюзией крупной артерии. Морфологическим основанием для развития тромбоза обоснованно считается поврежденная (изъязвленная или треснувшая) атеросклеротическая бляшка. Отсутствует ответ на вопрос, почему у части людей атеросклероз имеет многолетнее относительно доброкачественное течение (без повреждения бляшек, тромбоза и некроза), а у других уже на ранних стадиях (при отсутствии выраженного стенозирования артерий) осложняется разрывом бляшек и тромботическими катастрофами. Несмотря на наличие общепризнанных общих факторов риска для развития атеросклероза и его тромботических осложнений (возраст, артериальная гипертензия, курение, избыточная масса тела, гиперхолестеринемия и др.), выявление среди практически здоровых лиц тех,

кто склонен к развитию угрожающих жизни атеротромботических событий, остается сложной задачей. В подобной ситуации становится актуальной попытка предсказания атеротромботических событий с учетом генетической предрасположенности. Однако конкретные гены, ответственные за развитие тромботических осложнений атеросклероза пока не обозначены. Особенно привлекательной для поиска генетической предрасположенности к развитию тромботических осложнений коронарного атеросклероза представляется популяция больных с инфарктом миокарда, ставшим первым клиническим проявлением ишемической болезни сердца. Предполагается, что в большинстве подобных случаев некроз миокарда развился в результате тромбоза на уровне поврежденной, но гемодинамически незначимой бляшки.

Несмотря на многочисленность попыток изучить механизм дестабилизации атеросклеротических бляшек, факторы, увеличивающие риск разрыва бляшки, окончательно не определены. Очевидно, что наследуемые факторы оказывают какое-то влияние на образование нестабильных атеросклеротических поражений, но вклад генетической предрасположенности и участвующие гены, внятно не представлены.

В связи с этим оценка вклада генетической предрасположенности в риск развития нестабильных атеросклеротических бляшек и ИМ, случившегося без предшествующих клинических проявлений ИБС, представляется актуальной.

## **Научная новизна исследований и полученных результатов**

Новизна полученных результатов, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений. Впервые показана взаимосвязь полиморфизма генов, кодирующих коннексин-37 и эндотелиальную синтазу оксида азота с ИМ у лиц без ранее верифицированной стенокардии напряжения. Диссертантом выявлена связь между полиморфизмом гена, кодирующего синтез белков системы урокиназного активатора плазминогена и выявленным при морфологическом исследовании истончением капсулы атеросклеротической бляшки, извлеченной из просвета сонной артерии.

Выявленные закономерности открывают новые перспективы в изучении патогенеза атеросклероза и работ по созданию лекарственных средств и методов профилактики атеротромботических осложнений.

## **Достоверность результатов и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В работе использовано достаточное количество клинических, молекулярно-биологических и гистологических методик. Они адекватны поставленным задачам. Экспериментальные данные проанализированы с помощью современных статистических подходов, что делает полученные результаты надежными. Для каждого типа количественных и качественных данных применены уместные методы математической обработки и статистического анализа. Для учета взаимного влияния изученных переменных применен многофакторный анализ.

По материалам диссертации было опубликовано 20 печатных работ, включая 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК. Также проведенные исследования позволили запатентовать изобретение «Способ определения наследственной предрасположенности к развитию инфаркта миокарда у лиц без клинических проявлений ишемической болезни сердца», что дополнительно подтверждает достоверность полученных данных.

Выводы и основные положения диссертации в целом логичны и обоснованы.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация изложена на 145 страницах. Она состоит из стандартных разделов: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов исследования», «Выводы» и «Практические рекомендации». Диссертация проиллюстрирована 32 рисунками и содержит 26 таблиц. Список литературы включает 165 источников (из них 20 отечественных и 155 зарубежных).

Цель исследования сформулирована четко. Задачи исследования полностью отражают суть проведенной работы. Анализ положений выносимых на защиту, представленных в диссертационной работе, показал, что последние отражают ключевые моменты научного исследования и соответствуют цели и задачам работы.

В обзоре литературы изложены современное представление о формировании нестабильных атеросклеротических поражений, актуальные

представления о механизмах, ведущих к атеротромбозу, а также потенциальная роль полиморфизма различных генов в риске разрыва бляшки и инфаркта миокарда, в том числе у лиц, не имевших симптомов ИБС до развития инфаркта.

Во второй главе, где описаны материалы и методы исследования, представлена подробная характеристика обследованных больных, скрупулезно, но доступно изложены методики исследования, вполне адекватные для решения поставленных в работе задач.

Материалы и методы обследования выбраны автором в соответствии с представленными целью и задачами. Проведено генетическое исследование, включающее в себя оценку аллельных вариантов генов белков, потенциально вовлечённых в процесс дестабилизации АСБ, включая гены матриксных металлопротеиназ 2 и 9, урокиназного активатора плазминогена и его рецептора, ингибитора активатора плазминогена 1 типа, коннексина-37 и эндотелиальной NO-синтазы. Всего в ходе одномоментного исследования был обследован 221 человек: 171 пациент, перенесший ИМ и 50 пациентов с каротидным атеросклерозом. Спорным моментом в работе является использование в качестве критерия исключения в подгруппе больных с инфарктом миокарда наличия у больного сахарного диабета и нарушенной толерантности к глюкозе.

В третьей главе описываются результаты проведенного генетического исследования с использованием наглядных таблиц и рисунков. Подробно

описана математическая обработка полученных данных, а также этапы многофакторного анализа, направленного на выявление факторов, имеющих самостоятельное значение для развития ИМ у лиц без ранее верифицированной стенокардии напряжения, а также для формирования нестабильных атеросклеротических поражений. Уязвимым для критики в исследовании является отсутствие сравнительного анализа по такому общепризнанному фактору риска как наличие преждевременной ИБС у ближайших родственников больных, включенных в работу в подгруппе больных с инфарктом миокарда.

В четвертой главе полученные результаты сопоставляются с литературными данными. Проводится сопоставление данных исследования полиморфизма гена PLAUR, проведенного автором, с результатами, указывающими на повышение уровня урокиназного рецептора при наличии определенного генотипа и роль этого повышения в протеолизе межклеточного матрикса атеросклеротических бляшек. Выдвигается ряд гипотез, объясняющих неожиданную связь между ожирением и толщиной фиброзной капсулы у бляшек.

Выводы сформулированы корректно, подтверждены достоверными результатами, полученными, в процессе проведения научной работы и являются логическим завершением научного исследования, что свидетельствует о том, что автор полностью справился с поставленными целью и задачами.

Ознакомление с результатами диссертационного исследования оставляет впечатление о диссертанте как о сложившемся исследователе, способном правильно обрабатывать и интерпретировать полученные данные, сопоставлять результаты собственных исследований с мировыми научными данными, умеющем решать сложные научно-практические задачи современной медицины.

Диссертация оформлена в соответствии с действующими правилами ВАК. Иллюстрации и текст четкие и хорошего качества. Ссылки на оригинальные исследования приведены в соответствии с текстом и по существу. Автореферат соответствует содержанию диссертации и содержит все необходимые разделы. Диссертация соответствует специальности 14.01.05 (кардиология). Принципиальных замечаний к работе нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Балацкого А.В. на тему: «Ассоциация молекулярно-генетических факторов с развитием инфаркта миокарда у лиц без ранее верифицированной стенокардии напряжения и с критериями нестабильности атеросклеротических бляшек», по специальности 14.01.05 (кардиология), выполненная под руководством д.м.н., проф. С.А. Бойцова и к.м.н., доц. Л.М. Самоходской, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по поиску факторов, ассоциированных с развитием ИМ у лиц без ранее верифицированной стенокардии напряжения и появлением нестабильных

АСБ, имеющей существенное значение для медицины, что соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013г. №842). Это позволяет сделать вывод о том, что автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук.

**Официальный оппонент:**

профессор кафедры терапии  
Факультета повышения квалификации  
медицинских работников медицинского  
института ФГАОУ ВО  
«Российский университет дружбы народов»  
д.м.н., доцент

Олег Валерьевич Аверков

**Подпись О.В. Аверкова заверяю**

Ученый секретарь *Ученого секретаря*  
*ФПКПР МИ РУДН*

*О.А.* к.м.н. Доготарь О.А.

« 03 » *декабря* 2014 г.





**В диссертационный совет Д 208.016.01**

при ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(Петровверигский пер., д.10, стр.3, г. Москва, 101990)

**СВЕДЕНИЯ**

об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Балацкого Александра Владимировича на тему: «Ассоциация молекулярно-генетических факторов с развитием инфаркта миокарда у лиц без ранее верифицированной стенокардии напряжения и с критериями нестабильности атеросклеротических бляшек» по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки

Фамилия, Имя, Отчество (полностью)	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии)	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент представления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
Аверков Олег Валерьевич	доктор медицинских наук, медицинские науки, 14.01.05 – кардиология. Доцент.	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»	Профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Аверков О. В., Павликова Е. П., Тюлькина Е.Е. Место системного тромболитизиса в современной реперфузионной терапии инфаркта миокарда // Российский кардиологический журнал 2014. – №9(113). – С.77-83.</li> <li>2. Аверков О.В. Выбор средств для двойной антитромбоциттарной терапии при остром коронарном синдроме: <i>monts ultima ratio</i> // <i>Consilium medicum</i> 2014. – N 1. – С.57-62</li> <li>3. Аверков О.В. Место клопидогрела в лечении больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST к 2013 году //</li> </ol>

				<p>Российский кардиологический журнал, 2013 – N 1(99).-С.104-112.</p> <p>4. Аверков О.В. Выбор и сочетание антитромбоцитарных средств при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2013.-N3.- С.62-71.</p> <p>5. Аверков О.В. Теоретическое обоснование и практические аспекты использования бивалирудина при чрескожных внутрикоронарных вмешательствах у больных с острым коронарным синдромом // Российский кардиологический журнал 2012.-N 3.- С.102-112.</p>
--	--	--	--	---

Аверков Олег Валерьевич

(подпись)

Подпись официального оппонента заверяю  
Ученый секретарь

*Филиппов Михаил Рудольфович*



(подпись)

К.М.Н. Доготарь О.А.

« 03 » \_\_\_\_\_ 2014г.