

## ОТЗЫВ

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

В настоящее время общепринятым является положение о том, что основной причиной (до 75%) всех случаев развития инфаркта миокарда первого и третьего типа (ИМ) является повреждение поверхности атеросклеротической бляшки, ведущее к тромбозу и окклюзии артерии. Аналогичные процессы приводят к развитию других ишемических событий, таких как, например, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. В целом можно утверждать, что повреждение (разрыв или изъязвление) капсулы атеросклеротических бляшек является причиной значительной доли смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Также необходимо отметить, что в коронарных артериях к разрыву чаще склонны гемодинамически незначимые бляшки, не вызывающие симптомов ишемии миокарда, что объясняет развитие ИМ на фоне полного здоровья.

Концепция так называемой уязвимой (ранимой, нестабильной) атеросклеротической бляшки была разработана после того, были выявлены основные гистологические признаки, ассоциированные ее разрывом (тонкая фиброзная капсула, большое липидное ядро и т.д.) и разработаны методики,

позволяющие визуализировать эти признаки. Однако до сих пор недостаточно данных, позволяющих предсказывать подобный эпизод. Данные исследований указывают на ассоциацию осложнения атеросклеротической бляшки с повышенной активностью различных протеолитических ферментов, в частности, матриксных металлопротеиназ. Частично, это повышение может иметь генетическую природу, связанную с полиморфизмом регуляторных элементов генома, в связи с чем выявление ассоциации генетических особенностей пациента с предрасположенностью к развитию нестабильных атеросклеротических бляшек является актуальной задачей.

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

Автором впервые проведена многосторонняя оценка взаимосвязи как генетических, так и негенетических факторов с развитием ИМ у лиц без ранее верифицированной стенокардии напряжения, а также с морфологией атеросклеротической бляшки. Получены новые данные относительно ассоциации полиморфизма генов коннексина-37 и эндотелиальной NO-синтазы с развитием ИМ у лиц без предшествующей стенокардии. Также впервые показано, что полиморфизм генов, кодирующих урокиназный активатор плазминогена и его рецептор, взаимосвязан с морфологией АСБ и критериями её нестабильности. Новые данные получены и для негенетических факторов риска: впервые показано, что ожирение

ассоциировано с выявлением более толстой покрышки атеросклеротических бляшек.

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

В работе использованы адекватные молекулярно-биологических и гистологических методов. Использованные в работе методы определения полиморфизма генов урокиназы и её рецептора, а также ингибитора активатора плазминогена 1 типа были разработаны и протестированы лично автором исходя из конкретных задач, что позволило получить достоверные результаты с минимальными затратами. По итогам проведённых исследований автором был оформлен патент на изобретение.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием современных методов статистического анализа, в том числе моделей, позволяющих проводить многофакторный анализ. Во всех необходимых случаях указаны доверительные интервалы для полученных данных, что позволяет точно оценить статистическую значимость полученных различий.

Результаты диссертационного исследования изложены в 20 печатных работах, 6 из которых опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК. Выводы и основные положения диссертации, вытекают из полученных данных и достаточно хорошо аргументированы.

## **Оценка содержания диссертации**

Диссертация написана по традиционной схеме, построена логично и последовательно, освещает все вопросы, связанные с решением поставленных задач. Диссертация состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания материалов и методов (глава 2), результатов (глава 3) и их обсуждения (глава 4), а также выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 175 источников, в том числе 155 - иностранных авторов. Работа изложена на 145 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 таблицами и 32 рисунками.

Название работы отражает содержание диссертации. Во "Введении" автор кратко изложил основные представления о возможных причинах развития ИМ у пациентов, не имеющих в анамнезе заболеваний коронарных сосудов и о роли нестабильных АСБ в этом процессе. В завершении "Введения" диссертант четко сформулировал цель и экспериментальные задачи, которые он далее решил в своем исследовании.

Обзор литературы в диссертации А.В. Балацкого занимает 32 страницы и содержит пять разделов. В первом и втором разделах обзора литературы приведены сведения о патогенезе нестабильных АСБ и их роли в развитии ИМ, а также суммированы данные о современных методах их выявления. В третьем, четвертом и пятом разделах подробно обсуждена роль различных молекул в дестабилизации бляшки и формировании разрыва её капсулы. В

целом обзор литературы хорошо обосновывает исследование и включает его в контекст мировых работ в данной области.

Глава «Материалы и методы диссертации» занимает 17 страниц. Она убедительно демонстрирует, что диссертант овладел не только анализом клинических данных, но и необходимыми гистологическими и молекулярно-биологическими методами: выделением геномной ДНК из крови, проведением полимеразной цепной реакции для генотипирования пациентов, приготовлением замороженных срезов тканей и их окраской, световой микроскопией, компьютерным анализом изображений. Используемые в диссертации методики современны и адекватны поставленным задачам.

Глава, посвященная результатам собственного исследования, занимает 55 страниц. Очевидно, что диссертант провел большую экспериментальную работу и получил значительный объем генетических данных, что дало возможность проведения дальнейшего анализа с использованием широкого арсенала статистических методов. Это позволило не только выявить факторы, ассоциированные с тем или иным состоянием, но и оценить их взаимное влияние, исключив из анализа параметры, не имеющие самостоятельного значения.

Обсуждение результатов исследования изложено на 11 страницах. Проведено сопоставление всех полученных результатов с данными мировой литературы, включая исследования *in vitro*. Достаточно широкое освещение таких данных позволило автору сделать предположения о возможном

механизме взаимосвязи генетических изменений с фенотипом, т.е. с морфологией АСБ или предрасположенностью к развитию ИМ без ранее верифицированной стенокардии напряжения.

Выводов в диссертации б, они достоверны и следуют из приведенных данных исследования.

Автореферат и опубликованные работы соответствуют содержанию диссертации. Диссертация соответствует специальности 14.01.05 (кардиология). Принципиальных замечаний к работе нет.

### **Заключение**

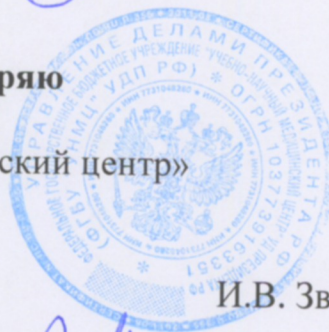
Таким образом, диссертация Балацкого А.В. на тему: «Ассоциация молекулярно-генетических факторов с развитием инфаркта миокарда у лиц без ранее верифицированной стенокардии напряжения и с критериями нестабильности атеросклеротических бляшек», по специальности 14.01.05 (кардиология), выполненная под руководством д.м.н., проф. С.А. Бойцова и к.м.н., доц. Л.М. Самоходской, по объему изучаемого материала, используемым методам исследования, научной новизне и практической значимости является законченной научно-исследовательской работой. В ней содержится решение актуальной задачи по поиску факторов, взаимосвязанных с развитием инфаркта миокарда у лиц без ранее верифицированной стенокардии напряжения и с критериями нестабильности АСБ, имеющей существенное значение для медицины. Диссертация соответствует требованиям п.9 « Положения о присуждении ученых

степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013г. №842), а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

**Официальный оппонент:**  
профессор кафедры кафедры  
терапии, кардиологии и  
функциональной диагностики  
с курсом нефрологии  
ФГБУ «Учебно-научный  
медицинский центр» Управления  
делами Президента Российской  
Федерации, д.м.н., профессор

Дмитрий Александрович  
Затейщиков

**Подпись Д.А. Затейщикова заверяю**  
Ученый секретарь Ученого совета  
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр»  
Управления делами Президента  
Российской Федерации,  
д.м.н., профессор



И.В. Зверков

« 04 » декабря 2014 г.

**В диссертационный совет Д 208.016.01**

при ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
(Петроверигский 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

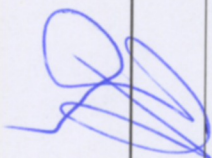
Фамилия, Имя, Отчество (полностью)	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии)	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент представления отзыва)	Занимаемая должность 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)
Затейщиков Дмитрий Александрович	Доктор медицинских наук, медицинские науки, 14.01.05 – кардиология. профессор.	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации	Профессор кафедры кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии	1. Maslennikov E.D., Sulimov A.V., Savkin I.A., Evdokimova M.A., Zateyshchikov D.A., Nosikov V.V., Sulimov V.V. An intuitive risk factors search algorithm: usage of the Bayesian network technique in personalized medicine // Journal of Applied Statistics 2014.-N42(1).-P. 71-87. 2. Затейщиков Д.А., Благодатских К.А., Пушков А.А., Никитин А.Г., Бровкин А.Н., Евдокимова М.А., Багланова Т.Н., Терещенко С.Н., Джаяни Н.А., Акатова Е.В., Глезер М.Г., Галивич А.С., Козилова Н.А., Ягода А.В., Боева О.И., Хоролец Е.В., Шлык С.В., Волкова Э.Г., Константинов В.О., Носиков В.В.



			<p>Ассоциация генов TNF и LTA с осложнениями атеросклероза у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца // Клиническая практика, 2013 – N 1(13). – С. 4-11.</p> <p>3. Пушков А.А., Благодарских К.А., Никитин А.Г., Аглапкина Ю.В., Бровкин А.Н., Чулакова Д.А., Евдокимова М.А., Асейчева О.Ю., Осмоловская В.С., Минушкина Л.О., Багланова Т.Н., Талызин П.А., Донецкая О.П., Терещенко С.Н., Джагани Н.А., Акатова Е.В., Глезер М.Г., Галевич А.С., Закирова В.Б., Козиолова Н.А., Ягода А.В., Боева О.И., Хоролец Е.В., Шлык С.В., Волкова Э.Г., Маргарян М.П., Гузь И.О., Константинов В.О., Сидоренко Б.А., Затеищikov Д.А., Носиков В.В. Полиморфные маркеры ALA455VAL гена TNFD и ARG353GELN гена F7 и осложнения атеросклероза у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца // Генетика 2011. -Т.47. -№ 10.-С.1386-1392.</p> <p>4. Аглапкина Ю.В., Никитин А.Г., Бровкин А.Н., Пушков А.А., Евдокимова М.А., Кудряшова О.Ю., Осмоловская В.С., Минушкина Л.О., Кочкина М.С., Селезнева Н.Д., Данковцева Е.Н., Чумакова О.С., Багланова Т.Н., Талызин П.А., Резниченко Н.Е., Донецкая О.П., Терещенко С.Н., Красильникова Е.С., Джагани Н.А., Акатова Е.В., Глезер М.Г., Галевич А.С., Закирова В.Б., Козиолова Н.А., Тимофеева И.В., Ягода А.В., Боева О.И., Кательницкая Л.И., Хоролец Е.В., Шлык С.В., Волкова Э.Г.,</p>
--	--	--	---

			<p>Маргарян М.П., Гузь И.О., Константинов В.О., Тимофеева А.Н., Сидоренко Б.А., Затеишиков Д.А., Носиков В.В., Полиморфные маркеры G(455)A гена FGB и C(1654)T гена PPOC и генетическая предрасположенность к неблагоприятному течению ишемической болезни сердца у больных, перенесших острый коронарный синдром // Молекулярная биология 2010 – Т.44. – N4. С. 613-619.</p> <p>5. Nikitin A.G., Chistiaikov D.A., Minushkina I.O., Zateyshchikov D.A., Nosikov V.V. Association of the C7A, PPARG3A, PPARG3, and PPARD gene variants with coronary artery disease and metabolic risk factors of coronary atherosclerosis in a Russian population // Heart and vessels.-N25(3).-P.229-236.</p>
--	--	--	---

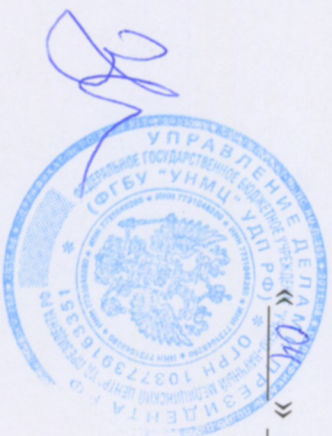
Затеишиков Дмитрий Александрович \_\_\_\_\_



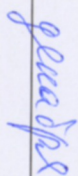
**Подпись Д.А. Затеишикова заверяю**

Ученый секретарь Ученого совета

ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ, д.м.н., профессор



« 04 » \_\_\_\_\_ 2014г.



И.В. Зверков