

«УТВЕРЖДАЮ»

**Директор ФГБУН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины» ФМБА России, академик РАН,
д.м.н., профессор В.И. Сергиенко**



«03»

декабря

2014 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации 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», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 (кардиология).

Актуальность темы выполненной работы

Признано, что разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки (АСБ) является определяющим событием, ведущим к возникновению внутрикоронарного тромбоза и последующему развитию инфаркта миокарда (ИМ). Характеристики предрасположенных к разрыву (нестабильных, ранимых) АСБ довольно хорошо известны, что позволило создать ряд методов, позволяющих осуществить их прижизненную диагностику. Однако эти сложные дорогостоящие методы не могут быть использованы как методы

скрининга, и область их применения в любом случае ограничена лицами с уже известным очень высоким «дотестовым» риском событий, которые являются следствием разрыва АСБ. Обычно это лица с уже имеющейся симптоматикой коронарной болезни сердца. Но события, обусловленные разрывом бляшки, часто возникают у лиц с относительно низким уровнем риска, без предварительных типичных симптомов. Заблаговременное выявление таких людей с высокой вероятностью наличия нестабильных бляшек и их разрыва является важной практической задачей современной профилактической кардиологии.

В настоящей работе представлен современный генетический подход к решению этой задачи. Основываясь на знаниях о патогенезе нестабильности бляшек был отобран ряд полиморфизмов генов, связанных с процессами, обуславливающими дестабилизацию АСБ, и проведен анализ их ассоциации с клиническим фенотипом инфаркта миокарда, развившегося без предшествовавшей стенокардии напряжения, а также с характеристиками нестабильных и стабильных бляшек сонных артерий у больных, оперированных по поводу стенозирующего каротидного атеросклероза.

Связь с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Данное диссертационное исследование проведено в рамках основных направлений научной деятельности кафедры биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова («Постгеномные

медицинские исследования и технологии. Продление жизни и улучшение здоровья человека») и в рамках Государственного контракта № 16.512.11.2262 «Разработка методов выявления молекулярных мишеней для дифференциальной диагностики стабильных и нестабильных атеросклеротических поражений человека».

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В результате проведенного исследования расширены представления о роли генетической предрасположенности в развитии нестабильных атеросклеротических поражений, а также в возникновении ИМ у практически здоровых лиц. Предложен алгоритм оценки предрасположенности к такому ИМ на основе данных генетического анализа. Впервые показана ассоциация полиморфизма отдельных генов системы урокиназного активатора плазминогена с развитием атероматозных АСБ и АСБ с истонченной капсулой, а также с характером развития ИМ. Впервые показана взаимосвязь массы тела и толщины капсулы АСБ.

Значимость полученных автором диссертации результатов для развития соответствующей отрасли науки

Полученные результаты свидетельствуют о важной роли урокиназного активатора плазминогена и связанных с ним белков в патогенезе атеросклероза. Данные диссертации указывают на целесообразность дальнейшей работы в данном направлении, в частности, для оценки влияния широко используемых тромболитических препаратов на стабильность АСБ.

Для практического здравоохранения представляется значимой взаимосвязь носительства полиморфных аллелей генов CX37 и NOS3 с развитием ИМ у лиц без предшествовавшей стенокардии напряжения, т.е. не имеющих клинических проявлений ИБС. На основании предложенного и запатентованного автором алгоритма возможно проведение дальнейших исследований с целью разработки методов раннего выявления лиц с высоким генетическим риском развития ИМ среди тех, у кого отсутствуют клинические проявления ишемической болезни сердца.

Степень достоверности результатов исследований, проведённых автором диссертации

Диссертационная работа Балацкого А.В. выполнена с использованием современных методов исследования и статистической обработки материала, включая различные параметрические и непараметрические критерии, модель однофакторной бинарной логистической регрессии, метод максимального правдоподобия и модель многофакторной логистической регрессии. Представленные в работе данные являются новыми и их достоверность подтверждена использованными адекватными статистическими методами. Все положения диссертации чётко аргументированы и подтверждены экспериментально.

Диссертация представлена на 145 страницах компьютерной верстки, построена по классической схеме и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, обсуждения; выводов,

практических рекомендаций, списка обозначений и сокращений и списка литературы, состоящего из 20 отечественных и 155 зарубежных источников.

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, в том числе 6 статей в медицинских научных журналах, включенных в перечень ВАК, одна статья в зарубежной печати. По результатам работы автором получен патент на изобретение №2469096: «Способ определения наследственной предрасположенности к развитию инфаркта миокарда у лиц без клинических проявлений ишемической болезни сердца».

Автореферат и опубликованные работы отражают основные положения диссертации. Диссертация соответствует специальности 14.01.05 (кардиология). Принципиальных замечаний к работе нет.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации диссертации могут быть использованы в научно-практической деятельности исследовательских центров, занимающиеся изучением патогенеза атеросклероза. Работа по изучению биохимических и клеточных механизмов, реализующихся при наличии у индивида различных генетических особенностей и играющих роль в патогенезе атеросклероза и его осложнений, может быть продолжена на кафедре биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова. Разработка и внедрение в практическое здравоохранение алгоритмов генетической

диагностики может проводиться на базе медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Материалы диссертации можно использовать при проведении семинаров и чтении лекций студентам, клиническим ординаторам по соответствующим разделам кардиологии, биохимии и генетики.

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), автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук.

Отзыв заслушан и обсужден на научной конференции лаборатории клинической кардиологии клинико-экспериментального отдела ФГБУН

«Научно-исследовательский институт физико-химической медицины»

ФМБА России «24» ноября 2014 года (протокол № 1).

Руководитель лаборатории
клинической кардиологии
клинико-экспериментального
отдела ФГБУН
«Научно-исследовательский институт
физико-химической медицины»
ФМБА России, д.м.н., профессор

Николай Андреевич
Грацианский

Подпись доктора медицинских наук, профессора Н.А. Грацианского заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУН НИИ ФХМ ФМБА России
к.б.н.



Л.Л. Васильева

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 О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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, мед.науки

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства», ФГБУН НИИ ФХМ ФМБА России
Фамилия Имя Отчество, Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Сергиенко Валерий Иванович, доктор медицинских наук, профессор
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, ученое звание, должность	Сергиенко Валерий Иванович, доктор медицинских наук, медицинские науки, профессор, директор ФГБУН НИИ ФХМ ФМБА России
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание, должность сотрудника подразделения, составившего отзыв ведущей организации	Грацианский Николай Андреевич, доктор медицинских наук, медицинские науки, 14.01.05 – кардиология, профессор, руководитель лаборатории клинической кардиологии клинико-экспериментального отдела ФГБУН НИИ ФХМ ФМБА России
Список основных публикаций работников подразделения ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	1. Эрлих А.Д, Мацкеплишвили С.Т., Грацианский Н.А., Бузиашвили Ю.И. и все участники Московского регистра ОКС. Лечение больных с острым коронарным синдромом в Москве на догоспитальном этапе (данные первого Московского регистра) // Кардиология 2013. – №11. – С.4-10 2. Эрлих А.Д. Грацианский Н.А. от имени участников регистра РЕКОРД Результаты шестимесячного наблюдения за больными с острыми коронарными синдромами в Российском регистре РЕКОРД // Кардиология 2011 - №12. – С.11-16. 3. Эрлих А.Д. Шевченко И.И., Алексеев Д.В., Грацианский Н.А., от имени всех участников регистра РЕКОРД. Острый коронарный синдром в клинической практике: отличия в степени риска, лечении и исходах у мужчин и женщин (по результатам регистра РЕКОРД) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011. – Т.10. – №8. – С.45-51.

Адрес ведущей организации

Индекс	119435
Объект	
город	Москва

Улица	Малая Пироговская
Дом	1а
Телефон	+7 (499) 246-4409
e-mail	niifhm@fmbamail.ru
Web-сайт	http://niifhm.ru/

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником, и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Заместитель директора института
по научной работе, член-корр. РАН,
д.б.н., профессор

В.М. Говорун

