

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор

Крихели Нателла Ильинична



«24» августа 2022г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Богатыревой Фатимы Магомедрасуловны на тему «Роль системы эндотелина и фиброобразования в формировании структурных и функциональных изменений сосудов у больных с различными вариантами клинического течения гипертрофической кардиомиопатии», представленной к публикации и защите в диссертационном совете ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: г. Москва, ул. Трубецкая д.8, строение 2, на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - Кардиология.

#### Актуальность темы диссертации

Актуальность темы диссертационного исследования Богатыревой Ф.М. не вызывает сомнений, так как гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является наиболее распространенным генетическим заболеванием сердца. Согласно мировым данным эпидемиологических исследований, распространенность ГКМП составляет 1:500 в общей популяции. У подавляющего числа пациентов заболевание носит доброкачественный характер и имеет благоприятный прогноз. Тем не менее, у некоторых больных, особенно молодого возраста, единственным клиническим проявлением заболевания может быть внезапная сердечная смерть (ВСС).

Помимо высокой частоты ВСС кардиомиопатия зачастую ответственна за развитие сердечной недостаточности в молодом возрасте, острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и фибрилляции предсердий (ФП). Гетерогенность клинических проявлений, наблюдаемых в течении жизни конкретного пациента, варьирующих от бессимптомного благоприятного течения вплоть до развития тяжелого рефрактерного к лечению прогрессирования ХСН, развития жизнеугрожающих нарушений ритма и высокого риска ВСС, ФП и ОНМК, определяет необходимость поиска и углубленного изучения патофизиологических механизмов ГКМП. Следовательно, разработка программ скрининга и стратификации риска развития неблагоприятных вариантов клинического течения и сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ГКМП является крайне актуальной задачей современной кардиологии.

Патоморфологической основой указанных неблагоприятных событий может служить не только ремоделирование миокарда, но и ремоделирование сосудистого русла, однако масштабных исследований по изучаемой проблеме не проводилось. В диссертационной работе Богатыревой Ф.М. рассматривается значимость эндотелиальной дисфункции и фиброобразования в формировании ремоделирования сосудистого русла у пациентов с ГКМП. Поиск маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброобразования с доказанной предиктивной значимостью и способных дополнять существующие методы оценки риска, представляется обоснованным и актуальным. Кроме того, данные о структурном и функциональном состоянии сосудистой стенки на разном уровне сосудистого русла у пациентов с различными вариантами клинического течения ГКМП малоизучены и представляют крайний интерес, так как в будущем могут быть рассмотрены, как самостоятельный прогностический фактор.

В соответствии с вышеизложенным, актуальность диссертационной работы Богатыревой Ф.М., посвященная комплексной оценке роли системы эндотелина и фиброобразования в формировании структурно-



функциональных изменения сосудов у пациентов с различными вариантами клинического течения ГКМП не вызывает сомнений.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертация Богатыревой Ф. М. «Роль системы эндотелина и фиброобразования в формировании структурных и функциональных изменений сосудов у больных с различными вариантами клинического течения гипертрофической кардиомиопатии» выполнена в соответствии с тематикой и планом научно-исследовательских работ кафедры госпитальной терапии №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Полученные результаты соответствуют паспорту специальности 14.01.05 – Кардиология, в частности пунктам №4, №5, №7, №13.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов и рекомендаций**

Научная новизна исследования заключается в том, что пациентам с различными вариантами клинического течения ГКМП проведена комплексная оценка активности системы эндотелина и маркеров фиброобразования в формировании эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудистого русла, посредством лабораторного определения специфических биомаркеров и с применением инструментальных неинвазивных методов, в частности пальцевой фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии околоногтевого ложа.

Выявлены выраженные структурные и функциональные изменения сосудистой стенки крупного калибра и микроциркуляторного русла, особенно выраженные у пациентов с прогрессирующим вариантом клинического течения ГКМП. Продемонстрирована значимость

вазомоторной дисфункции эндотелия на уровне микроциркуляторного русла в формировании неблагоприятных вариантов течения и сердечно-сосудистых исходах (синкопальных состояний и высокого риска внезапной сердечной смерти) у пациентов с ГКМП. Крайний интерес представляет достоверная взаимосвязь жесткости мелких мышечных артерий и параметров диастолической дисфункции у пациентов с ГКМП, особенно выраженная у пациентов с прогрессирующим вариантом течения. Дополнительно определен ряд параметров (маркеры: эндотелин-1, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1; показатели фотоплетизмографии – индекс окклюзии по амплитуде; показатели эхокардиографического исследования – градиент давления в выходном тракте левого желудочка, объем левого предсердия), который независимо ассоциирован с вероятностью развития неблагоприятных исходов (фибрилляции предсердий, синкопе, высокий риск внезапной сердечной смерти и хронической сердечной недостаточности) у пациентов с ГКМП.

### **Значимость результатов для науки и практики**

Полученные основные результаты в ходе проведения диссертационной работы Богатыревой Ф.М. обуславливают введение новых данных и ракурсов исследования значимости ремоделирования сосудистого русла, включая микроциркуляцию, что позволит расширить научные представления о патофизиологических механизмах, ответственных за развитие определенных клинических вариантов течения и сердечно-сосудистых исходов у больных ГКМП, а также будет способствовать развитию новых точек приложения для патогенетически целевой фармакотерапии.

Практические рекомендации, разработанные в диссертационной работе, интегрированы в клиническую работу отделения кардиологии №1 Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).



### **Личный вклад автора**

Автором лично продуман дизайн исследования, проведен обширный поиск и анализ литературных данных отечественных и зарубежных авторов по изучаемой проблеме, осуществлен набор участников исследования, согласно критериям включения и невключения, принято участие в обследовании и ведении 49 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Автором самостоятельно проводилась пальцевая фотоплетизмография и компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа всем участникам исследования, а также подготовка биологических образцов для дальнейшего специфического лабораторного исследования. Результаты, полученные в ходе проведения диссертационной работы, были статистически обработаны и проанализированы лично Богатыревой Ф.М. Автором четко сформулированы выводы, практические рекомендации и основные положения, выносимые на защиту. Основные полученные результаты представлены диссертантом в докладах и научных публикациях.

### **Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации**

Основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Богатыревой Ф.М. могут быть рекомендованы для внедрения в лечебную работу кардиологических отделений, а также в учебный процесс для ординаторов и аспирантов.

### **Количество печатных работ**

По теме диссертации опубликовано 6 печатных научных работ в отечественных и зарубежных изданиях, из которых 3 статьи – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science.

## **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертационная работа Богатыревой Ф.М. выполнена в традиционном стиле, изложена на 155 страницах печатного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 256 источников, среди них 45 отечественных и 211 зарубежных. Основные результаты представлены в 13 таблицах и 36 рисунках, оформленных соответственно требованиям к оформлению диссертационного материала.

**В первой главе «Обзор литературы»**, состоящей из 6 подглав, представлены литературные данные о современном состоянии изучаемой проблемы: отсутствии масштабных эпидемиологических исследований по распространенности и заболеваемости ГКМП в Российской Федерации, особенностях клинических вариантов течения гипертрофической кардиомиопатии и оценкой частоты возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов; роли эндотелиальной дисфункции, миокардиального фиброза и микроваскулярной дисфункции в формировании негативных вариантов клинического течения ГКМП; поиска маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброобразования с доказанной предиктивной ролью в формировании высокого риска развития неблагоприятных вариантов течения ГКМП; поиска инструментальных методов неинвазивной оценки структурных и функциональных изменений сосудистого русла на уровне макро- и микроциркуляции, охарактеризованы перспективы дальнейших исследований. В представленном материале показана необходимость изучения процессов ремоделирования сосудистого русла у пациентов с ГКМП, посредством комплексной оценки активности системы эндотелина и маркеров фиброобразования и неинвазивной оценкой структурно-функциональных изменений сосудистого русла на уровне макро- и микроциркуляции.

**Вторая глава «Материалы и методы исследования»** посвящена методической части. Подробно представлена клиническая характеристика



участников исследования, а также принципы формирования исследуемых групп. Детально описаны методы специфических лабораторных (определение биомаркеров с применением твердофазного иммуноферментного анализа) и инструментальных исследований (пальцевая фотоплетизмография и компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа). Тщательно охарактеризованы методы статистического анализа с применением современных прикладных программ, что не позволяет усомниться в достоверности полученных результатов.

**В главе «Результаты собственного исследования»** четко и лаконично отражены основные результаты, наглядно представлены в виде таблиц, графиков и рисунков, что значительно упрощает восприятие материала. Охарактеризованы межгрупповые различия структурно-функциональных изменений сосудистого русла на уровне макро- и микроциркуляции, а также маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброобразования; проведен корреляционный и регрессионный анализ изучаемых параметров; определены независимые достоверные ассоциации между изучаемыми показателями и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами. Полученные результаты способствуют пониманию значимости процессов ремоделирования сосудистого русла в формировании неблагоприятных вариантов клинического течения и исходов у пациентов с ГКМП.

**Глава «Обсуждение результатов»** читается легко и с интересом, автор подробно интерпретирует полученные результаты в соответствии с поставленными задачами, проводит сравнительный анализ с данными зарубежных и отечественных исследований.

**Выводы** диссертации конкретны и логичны, отражают решение поставленных цели и задач.

**Практические рекомендации** изложены четко и могут служить руководством для использования в повседневной практике.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа Богатыревой Ф.М. в целом производит благоприятное впечатление, грамотно оформлена и написана хорошим литературным языком. Принципиальных замечаний по структуре, написанию и оформлению работы нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Богатыревой Фатимы Магомедрасуловны на тему «Роль системы эндотелина и фиброобразования в формировании структурных и функциональных изменений сосудов у больных с различными вариантами клинического течения гипертрофической кардиомиопатии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Приваловой Елены Витальевны, является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача – определена значимость процессов ремоделирования сосудистого русла в формировании неблагоприятных вариантов течения и сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ГКМП, что имеет важное значение для специальности 14.01.05 – Кардиология.

Диссертационная работа Богатыревой Фатимы Магомедрасуловны полностью соответствует п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)», утвержденных приказом ректора Сеченовского университета от 31.01.2020г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 14.01.05- Кардиология, а сам автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – Кардиология.



Отзыв о научно-практической значимости диссертации Богатыревой Фатимы Магомедрасуловны «Роль системы эндотелина и фиброобразования в формировании структурных и функциональных изменений сосудов у больных с различными вариантами клинического течения гипертрофической кардиомиопатии» обсужден и утвержден на заседании кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России  
«20» июня 2022г., протокол №85.

доктор медицинских наук, профессор  
кафедры внутренних болезней с/ф  
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Евдокимова Анна Григорьевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Евдокимовой А.Г. заверяю:  
ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Васюк Юрий Александрович



«24» августа 2022 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
127473, г.Москва, ул. Делегатская, дом 20, стр.1;  
Электронная почта: [msmsu@msmsu.ru](mailto:msmsu@msmsu.ru) Тел.: +7(495)609-67-00.