

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук (14.01.05 – Кардиология, медицинские науки), Балановой Юлии Андреевны на диссертационную работу Огибениной Екатерины Сергеевны «Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы с клиническими проявлениями и течением коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы диссертационного исследования

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) показала, что пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) входят в группу риска тяжелого течения данной инфекции, что объяснимо с позиций рассмотрения инфекции COVID-19 как системного капиллярита, приводящего к тяжелой эндотелиальной дисфункции со всевозможными сердечно-сосудистыми осложнениями. С другой стороны, исходная эндотелиальная дисфункция, возникшая в рамках такой сердечно-сосудистой патологии, как артериальная гипертензия, ожирения, ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность, может рассматриваться как дополнительный фактор риска тяжелого течения коронавирусной инфекции.

Значимость ренин-ангиотензиновой системы (РАС) для патогенеза ССЗ несомненна и находит подтверждение во множестве исследований. Обнаружение важной роли рецепторов к ангиотензин-превращающему ферменту (АПФ) 2 типа в механизмах инвазии вируса COVID-19 в клетки респираторного эпителия и эндотелия, привело к увеличению интереса к изучению полиморфизмам генов, кодирующих белки, участвующих в функционировании РААС, у больных новой коронавирусной инфекцией. По результатам ряда подобных работ стало очевидно, что многие генетические

факторы являются универсальными как для ССЗ, так и инфекционных заболеваний. В России аналогичные работы до сегодняшнего дня не проводились, что делает важным подобные исследования с учетом значимого географического, национальной и этнической вариабельности распространенности генетических маркеров.

Таким образом, работа Огибениной Е.С., посвященная изучению связи полиморфизма комплекса генов RAS с течением коронавирусной инфекции у больных с ССЗ, представляется не только остроактуальным исследованием в контексте сохраняющейся напряженности эпидемиологической ситуации, но и исследованием вне времени, раскрывающим общепатологические процессы клеточной дисфункции, старения и умирания, заложенные в геноме каждого человека.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором были четко сформулированы цели и задачи проводимого исследования, разработан наглядный и понятный дизайн. На основании критериев включения/невключения было отобрано 152 пациента, госпитализированных в УКБ №4 (ковидный госпиталь Сеченовского Университета) по поводу острого COVID-19, из которых 100 пациентам было проведено генетическое исследование для оценки распределения аллелей и генотипов четырех генов RAS: ангиотензиногена, АПФ1, рецепторов к ангиотензину II 1 и 2 типа.

Исследование проводилось с использованием современных лабораторных и инструментальных методов в рамках временных рекомендаций Минздрава, действовавших на момент исследования. В качестве дополнительных методов диагностики больным проводилось определение сосудистой жесткости методом сфигмоманометрии с определением кардиолодыжечного индекса САVI. Также был проведен анализ полиморфизма четырех генов RAS: гена ангиотензиногена, АПФ 1, рецепторов к ангиотензину II 1 и 2 типа. Обработка собранной информации проводилась с использованием

современных методов статистического анализа, в том числе с использованием методов, применимых для оценки генетических исследований, с применением методов χ^2 и использования уравнения Харди-Вайнберга, описывающего вероятность популяционной частоты генотипов, а также данных о распределении полиморфных вариантов генов из открытых источников и методов машинного обучения для расчета гаплотипов.

Таким образом, результаты, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе Огибениной Е.С., безусловно, являются научно обоснованными.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных в работе результатов подтверждается достаточным для генетических исследований объемом выборки больных, использованием разнообразных и современных методов статистической обработки информации, соответствии выводов поставленным задачам.

В исследование включено 152 пациента с COVID-19, составивших общую группу, из которых 100 пациентам, образовавшим группу обследования, проведено генетическое тестирование.

По результатам исследования представлена характеристика больных с COVID-19 без ССЗ и их факторов риска (ФР), COVID-19 с ФР ССЗ, и COVID-19 и клинически манифестными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Автором получены новые данные о вкладе полиморфизмов генов PАС в формирование феномена повышенной сосудистой жесткости, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и влияния на клиническую, лабораторную и рентгенологическую степень тяжести COVID-19.

Впервые на примере отечественной популяции стационарных пациентов с COVID-19 проведена оценка распределения аллелей и генотипов четырех генов PАС: гена ангиотензиногена, АПФ 1, рецепторов к ангиотензину II 1 (АТР1) и 2 типа (АТР2).

Получены новаторские данные о рискованных генотипах и аллелях генов, а также абсолютно уникальные данные о гаплотипах пациентов, страдающих

ССЗ и ковидной инфекцией. При этом часть полученных результатов в целом совпадает с общими представлениями об эффектах транскрипционной активности изучаемых генов, (например, увеличение частоты DD-генотипа гена АПФ1 в популяции госпитализированных пациентов с COVID-19 или увеличении частоты мутантного С-аллеля гена АТР 1 типа у больных с тяжелым течением COVID-19).

Авторами впервые рассчитан гаплотип, основанных на данных о рисковом сочетании аллелей генов PАС, предрасполагающий к тяжелому течению инфекции COVID-19.

Таким образом, достоверность и научная новизна полученных результатов диссертации не вызывает сомнений.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Представленная работа, несомненно, имеет высокую научную и практическую значимость, так как в глобальном смысле приближает нас к пониманию законов, в соответствии с которыми происходят единые для различных нозологических форм процессы пато- и танатогенеза. Авторы изучали генотип пациентов в критический момент тяжелой болезни, тогда, когда ген, полученный человеком от рождения, начинает влиять на течение заболевания и его исход.

Говоря о практической значимости, очевидно, что в настоящее время невозможно рекомендовать всем определение генотипа. Но то, что кажется невозможным сейчас, вполне осуществимо в перспективе в будущем. Результаты, полученные автором на популяции госпитализированных пациентов с COVID-19, совпадают с концепцией об увеличении сердечно-сосудистых рисков у носителей D-аллеля гена АПФ1, С-аллеля гена АТР1, что поднимает вопрос о возможности создания индивидуальных генетического предиктивных.

Результаты данного диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс терапевтической клиники Университетской клинической больницы №4 и учебный процесс кафедры факультетской терапии

№2 ИКМ им.Н.В.Склифосовского Первого МГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Тема, цели, задачи и результаты диссертации соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, пунктам 5, 11 и 13 (современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией) научной специальности.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По теме диссертационной работы было опубликовано 9 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, из них 4 – в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus, Web of Science. Результаты исследования представлены на Всероссийских и Международных научных конференциях. Кроме того, получено свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Огибениной Е.С. написана по традиционному плану на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4-х глав: обзора литературы, материала и методов, результатов исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список цитируемой литературы включает 189 источников, из которых 43 отечественных и 146 зарубежных. Работа иллюстрирована 13 рисунками и содержит 23 таблицы.

Во введении автором подробно описывается актуальность выбранной темы исследования, сформулированы цель и задачи, положения, выносимые на

защиту, описывается научная новизна и практическая значимость исследования, личный вклад автора.

В главе «Обзор литературы» на хорошем современном уровне описаны физиологические и патофизиологические эффекты PAC в норме, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, а также у пациентов с COVID-19. Глава написана грамотным научным языком, содержит авторские схемы, иллюстрирующие эффекты классической и протективной оси PAC, а также особенности дисфункции этих регуляторных осей в условиях COVID-19, что облегчает чтение и восприятие текста. Автор не просто перечисляет данные, но и указывает на противоречия в результатах разных исследований, а также на ограничения существующих работ (малочисленность выборок, клиническая неоднородность). Глава хорошо структурирована и служит хорошей основой для диссертационного исследования.

Глава «Материал и методы исследования» начинается с описания клинической характеристики пациентов, их количестве и критериях включения. Характеристика пациентов представлена в виде таблицы, включающая подробную информацию о клинических особенностях каждой группы, ее лабораторных характеристиках. Отдельно в виде схемы приводятся данные о КТ-стадии пневмонии, имевшейся у них. Детально описаны используемые лабораторные и инструментальные методы исследования. Стоит отметить современность и адекватность используемых методов статистического обработки полученного материала с применением специальных методов, используемых при генетических исследованиях. Глава описывает хорошо спланированное комплексное исследование, проведенное с использованием современных, валидированных методов обследования и последующего анализа.

В главе «Результаты исследования» очень подробно представлены данные о распределении аллелей генов и генотипов генов PAC у пациентов с COVID-19 и проведено их сравнение с ожидаемыми частотами, полученными на основании уравнения Харди-Вайнберга. Результаты подкреплены большим количеством подробных хорошо структурированных таблиц и рисунков,

которые визуализируют основные находки исследования. Самым интересным разделом диссертационной работы, заявленном в ее названии и в задачах, стал раздел, посвященный связи полиморфизмов генов PАС с инструментальными и клиническими проявлениями сердечно-сосудистой патологии у пациентов с COVID-19. Автор подробно описывает клинические, функциональные и инструментальные показатели, отражающие жесткость сосудистой стенки и выраженность ГЛЖ у пациентов без ФР ССЗ, с ФР ССЗ и с ССЗ, и приводит результаты генетического исследования в указанных категориях больных. Полученные достоверные данные являются несомненным украшением работы и вызывают большой интерес. Глава является исключительно насыщенной и информативной, каждый подпункт главы завершается подытоживающим выводом, что значительно облегчает восприятие массива данных и логики исследования.

В главе «Обсуждение полученных результатов» проводится подробное сопоставление полученных собственных данных с результатами мировых исследований. Она демонстрирует глубокое понимание автором предмета проведенного исследования, способность к критическому анализу и синтезу информации. Следует отметить, что автор детально изучил данную проблему и провел критический анализ схожих и противоречивых результатов. Представленные выводы соответствуют поставленным цели и задачам, логично вытекают из полученных результатов. Практические рекомендации понятны, обоснованы и могут быть использованы в клинической практике.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат изложен в сжатом научном стиле, его содержание в полном объеме отражает основные положения и структуру диссертационной работы Огибениной Е.С. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями. Перечень научных публикаций соответствует теме диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Достоинством работы является ее новизна, актуальность для современной медицинской науки в целом и кардиологии в частности. Диссертация написана грамотным языком, хорошо и понятно структурирована, изложена в соответствии требованиями к оформлению диссертации. Кроме того, одним из достоинств работы является применение специфических для генетических исследований методов статистической обработки полученных результатов. Немаловажным также является и практическая значимость работы с возможностью использования полученных результатов. Отсутствие контрольной группы (здоровые лица или амбулаторные пациенты с легким течением COVID-19) указано автором в ограничениях выполненного исследования. Принципиальных замечаний при рассмотрении диссертационной работы не возникло, однако в порядке дискуссии хотелось бы уточнить:

1) В обследованной вами когорте отмечается высокая частота ССЗ. Насколько оправдано экстраполировать рассчитанные гаплотипы генов РААС в целом на популяцию больных COVID-19?

Заключение

Подводя итоги, стоит отметить, что диссертационная работа Огибениной Екатерины Сергеевны на тему «Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы с клиническими проявлениями и течением коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена задача по описанию генетического полиморфизма компонентов РАС у пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия у них ССЗ, что имеет важное значение для специальности 3.1.20. Кардиология. Проведенное исследование обладает высокой практической ценностью для клинической медицины.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных работах и полностью соответствует требованиям 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)», утвержденного приказом ректора Сеченовского Университета от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Огибенина Екатерина Сергеевна, достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности - 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник
отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
терапии и профилактической медицины»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Баланова Ю.А.

Подпись д.м.н. Балановой Юлии Андреевны заверяю:

ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ТИМ» Минздрава России,

кандидат медицинских наук

Поддубская Елена Александровна

« 19 » ноябрь 2025 г.



ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3.

Тел. +7 (495) 623-86-36, e-mail: gnicmp@gnicmp.ru