

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, ученого секретаря Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Жернаковой Юлии Валерьевны (14.01.05 – кардиология) на диссертацию Наткиной Динары Умарбековны на тему «Роль асимметричного диметиларгинина в развитии нарушений регионарного кровообращения у пациентов с неконтролируемым течением артериальной гипертензии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова по специальности: 14.01.05 – кардиология**

### **Актуальность темы исследования**

Сердечно-сосудистая заболеваемость сохраняет лидирующую позицию по причине инвалидизации и смертности. По данным ВОЗ, в мире боле 17 млн человек страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями. Благодаря стремительному прогрессу васкулярной биологии в течение последних лет, существенно изменилось понимание роли эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии. Участие сосудистого эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в частности эссенциальной артериальной гипертензии неоспоримо.

Наличие эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией неоднократно подтверждалось с помощью самых разнообразных инвазивных и неинвазивных методов исследования. В последние годы большой интерес вызывает роль асимметричного диметиларгинина (ADMA) как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Являясь структурным аналогом L-аргинина, ADMA ингибирует активность всех изоформ синтазы оксида азота (NOS), вызывая нарушение механизмов образования оксида азота (NO) в плазме крови и тканях. В 1992 году было впервые показано, что увеличение концентрации ADMA приводит

к значительному снижению выработки NO, который играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса.

Важное значение в возникновении и поражении органов-мишеней при артериальной гипертензии имеют микроциркуляторные нарушения. Система микроциркуляции представляет собой мельчайшую структурно-функциональную единицу системы кровообращения. Актуальность проблемы изучения микрогемодициркуляции объясняется тем, что именно в микрососудистом русле в конечном счете реализуется транспортная функция сердечно-сосудистой системы и обеспечивается транскапиллярный обмен, создающий необходимый для нормальной жизнедеятельности организма тканевой гомеостаз.

Существует большое количество методов исследования микроциркуляторного русла. Одним из них является метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). ЛДФ позволяет не только оценить общий уровень периферической перфузии, но и выявить особенности состояния и регуляции кровотока в микроциркуляторном русле. Дисфункция эндотелия является предиктором атеросклеротических изменений сосудистой стенки, поражения органов-мишеней и неблагоприятных исходов у больных эссенциальной артериальной гипертензией.

Поэтому, диссертация Наткиной Динары Умарбековны представляется научно и практически актуальной и позволяет изучить взаимосвязь между концентрацией асимметричного диметиларгинина (ADMA) и прогрессированием поражений органов-мишеней у пациентов с АГ, а также провести сравнительный анализ состояния эндотелиальной функции, упруго-эластичных свойств сосудов и состояния микроциркуляции в двух группах пациентов: с неконтролируемым течением АГ и контролируемым течением заболевания.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

В диссертационную работу Наткиной Динары Умарбековны на тему «Роль асимметричного диметиларгинина в развитии нарушений регионарного кровообращения у пациентов с неконтролируемым течением артериальной гипертензии» включено достаточное количество больных неконтролируемой артериальной гипертензией (88 пациентов) и пациентов группы контроля (46 пациентов). В работе использованы современные высокоинформативные инструментальные и клиничко-лабораторные методы исследования. Полученные автором результаты всесторонне проанализированы с помощью статистического анализа.

В интерпретации полученных данных демонстрируется глубокое понимание автором выявленных закономерностей, корреляционных связей, сопоставление с результатами отечественных и зарубежных исследований.

Логичным продолжением содержания работы являются выводы и практические рекомендации, соответствующие поставленным цели и задачам.

На основании изложенного выше можно сделать вывод об обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций.

### **Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов.**

Диссертационное исследование Наткиной Динары Умарбековны основаны на современных научных методах исследования дисфункции эндотелия в репрезентативной выборке больных эссенциальной артериальной гипертензией.

В данной диссертационной работе впервые проведена сравнительная характеристика состояния микроциркуляции и сосудов мышечно-эластического типа, а также концентрации ADMA, как маркера эндотелиальной дисфункции, у пациентов с неконтролируемой и контролируемой АГ.

Впервые изучена взаимосвязь неконтролируемого течения АГ, эндотелиальной дисфункции и нарушения микроциркуляции у пациентов с АГ.

Результаты проведенного исследования подчеркивают важную прогностическую и клиническую значимость определения концентрации АДМА, сосудистой жесткости и состояния микроциркуляции, так как прогрессирование эндотелиальной дисфункции, повышение жесткости сосудов и структурно-функциональная рарефикация микроциркуляторного русла являются основными патологическими состояниями при неконтролируемой АГ, приводящими к недостаточной перфузии органов-мишеней, и, как следствие к их фатальному поражению.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов.**

Научная значимость обусловлена выявлением достоверного повышения уровня АДМА у пациентов обеих групп по сравнению с физиологической нормой, причем оно было значительно выше у пациентов с неконтролируемым течением артериальной гипертонии по сравнению с таковыми во второй группе, что свидетельствует о том, что неконтролируемое течение АГ усиливает выраженность эндотелиальной дисфункции.

Полученные автором результаты свидетельствуют о том, что улучшение эндотелиальной функции (процессы эндотелий-зависимой вазодилатации и уровня АДМА), а также адаптивных и компенсаторно-приспособительных реакций в микроциркуляторном русле в виде открытия нефункционирующих капилляров, может быть связано с проводимой регулярной антигипертензивной терапией в группе пациентов с контролируемой артериальной гипертензией. При этом улучшение функционального компонента наступает быстрее коррекции структурных

изменений, отражающих процессы рарефикации микрососудов и ремоделирования сосудистой стенки (снижение резерва капиллярного кровотока, увеличение толщины комплекса интима-медиа и скорости распространения пульсовой волны).

Результаты исследования используются в практической деятельности кардиологического отделения УКБ №4 клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России и в учебном процессе кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России.

### **Содержание диссертации, ее завершенность.**

Диссертационная работа изложена на 147 листах машинописного текста, содержит наглядный иллюстративный материал. Диссертация построена по традиционному плану, написана хорошим литературным языком, показывает широкую эрудицию автора по данной проблеме.

Во введении обоснована актуальность, представлена научная новизна и практическая значимость, сформулированы цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлена подробная информация по изучаемой проблеме, основанная на современных отечественных и зарубежных источниках, описаны спорные вопросы, на дальнейшее исследование которых направлена работа автора.

Материалы и методы изложены подробно, представлена полноценная характеристика группы пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и группы пациентов с контролируемым течением заболевания в соответствии с критериями включения/исключения. В работе использованы современные инструментальные и клиничко-лабораторные методы

исследования больных. Полноценно представлено описание методов статистического анализа.

В результатах собственного исследования строго в соответствии с поставленными целью и задачами автор лаконично излагает полученные в работе данные, хорошо иллюстрированные рисунками и таблицами. В обсуждении автор критически оценивает собственные результаты, сопоставляя их с современными исследованиями.

Выводы данной работы соответствуют цели и задачам, полученным результатам, имеют большую научную и практическую значимость.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

#### **Характеристика публикаций автора по теме диссертации.**

Основные положения диссертации отражены в 14 печатных работах, в том числе в 3 статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

**Соответствие автореферата диссертации основным положениям диссертации.** Автореферат диссертации в полной мере отражает основные результаты диссертационного исследования.

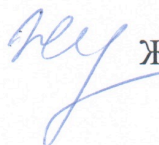
**Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.** Диссертация оформлена в соответствии с требованиями п.16 «Положения» о присуждении ученых степеней Университета" утвержденного приказом ректора ФГБОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) от 31.01.2020 года № 0094/Р», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Принципиальных замечаний нет.

## Заключение

Диссертационная работа Наткиной Динары Умарбековны на тему «Роль асимметричного диметиларгинина в развитии нарушений регионарного кровообращения у пациентов с неконтролируемым течением артериальной гипертензии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой осуществлено изучение роли и взаимосвязи асимметричного диметиларгинина с нарушениями регионарного кровообращения при неконтролируемом течении АГ.

Работа Наткиной Д.У. соответствует требованиям п.16 «Положения» о присуждении ученых степеней Университета" утвержденного приказом ректора ФГБОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) от 31.01.2020 года № 0094/Р», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент, доктор медицинских наук,  
(14.01.05 - кардиология), ученый секретарь  
Института клинической кардиологии  
им. А.Л. Мясникова

 Жернакова Юлия Валерьевна

Подпись д.м.н. Жернаковой Ю.В. заверяю:  
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ Кардиологии»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Д.м.н.



Скворцов Андрей Александрович

Адрес: 121500, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

Тел: +7(495)-150-44-19

E-mail: info@cardioweb.ru

Дата «10» октябре 2020 г.