

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, заместителя главного врача по терапевтической помощи ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы Гилярова Михаила Юрьевича (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

Болезни сердечно-сосудистой системы занимают первое место в мире в структуре причин инвалидизации и смертности населения. При этом на долю артериальной гипертензии приходится 39,9% в структуре заболеваемости сердечно-сосудистой системы. Неконтролируемая артериальная гипертензия, которая характеризуется стабильно высокими цифрами артериального давления и отсутствием постоянной антигипертензивной терапии ввиду низкой приверженности пациентов к лечению, наряду с другими факторами риска, такими как ожирение, дислипидемия, курение, приводит к нарушению нормального структурно-функционального состояния сосудистого эндотелия. В связи с этим, в последние годы возрос интерес оценки роли неконтролируемого течения артериальной гипертензии на эндотелиальную дисфункцию и опосредованное нарушение микроциркуляции.

Эндотелиальная дисфункция, которая имеет существенное значение в патогенезе артериальной гипертензией, характеризуется дисбалансом между концентрацией вазопрессоров и вазодилататоров, в частности оксида азота – одного из ведущих вазорелаксирующих субстанций, синтезируемых

эндотелием. В эндогенной регуляции концентрации оксида азота принимает участие конкурентный ингибитор NO-синтазы асимметричный диметиларгинин (ADMA).

Нарушение микроциркуляции при артериальной гипертензии имеет свои особенности, в связи с регионарным перераспределением сердечного выброса и предотвращения чрезмерных колебаний гидростатического давления на капилляры. Поддержание этих функций в условиях длительной неконтролируемой артериальной гипертензии обеспечивается повышением общего сосудистого периферического сопротивления и жесткости их стенки.

На сегодняшний день метод лазерной доплеровской флоуметрии находит широкое применение в различных областях медицины, но полноценных статистических данных об изменениях микроциркуляции при неконтролируемом течении артериальной гипертензии пока еще не накоплено, что затрудняет его применение непосредственно в практической деятельности, но в то же время открывает новые возможности для дальнейших исследований.

Таким образом, диссертация Наткиной Динары Умарбековны является актуальной, так как поражение артерий при неконтролируемом течении артериальной гипертензии и развитие в них сосудистого ремоделирования, а также влияния на эти изменения специфических биомаркеров остается не до конца изученным. Изучение взаимосвязи данных процессов, полное понимание их взаимодействия крайне важно и актуально для понимания патогенеза неконтролируемой артериальной гипертензии, разработки методов стратификации риска и коррекции лечения больных, оценки прогноза, увеличения приверженности лечению.

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

Диссертационное исследование Наткиной Динары Умарбековны «Роль асимметричного диметиларгинина в развитии нарушений регионарного

кровообращения у пациентов с неконтролируемым течением артериальной гипертензии» выполнена на высоком методическом уровне, в соответствии с общепринятыми этическими и научными принципами. Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы достаточной для выявления статистических закономерностей выборкой (88 пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и 46 пациентов с контролируемым течением заболевания), четко сформулированными критериями отбора. Выбранные автором лабораторные и инструментальные методы обследования пациентов являются современными и полностью соответствуют поставленным цели и задачам. Лабораторные и инструментальные методы обследования выполнялись всем пациентами стандартизованно. Следует отметить качественную, однородную выборку пациентов обеих групп. Полученные в ходе исследования данные обработаны с использованием современных методов статистического анализа. Интерпретация и обсуждение полученных результатов выполнено на основании изучения большого количества отечественных и зарубежных работ. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют цели и задачам, полностью основаны на результатах проведенных исследований, логичны.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации данной работы следует считать обоснованными и достоверными.

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

В данной работе впервые изучена взаимосвязь между концентрацией асимметричного диметиларгина (ADMA) и прогрессированием поражений органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией, а также проведен сравнительный анализ состояния эндотелиальной функции, упруго-эластичных свойств сосудов и состояния микроциркуляции в двух группах пациентов: с

неконтролируемым и контролируемым течением артериальной гипертензии.

Данное исследование поможет изучить взаимосвязь между концентрацией асимметричного диметиларгинина (ADMA) и прогрессирующим поражением 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. Диагностическое исследование с использованием лазерной доплеровской флоуметрии, компьютерной объемной компрессионной осциллометрии, ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных сосудов, суточного мониторирования АД, эхокардиографии, лабораторных методов определения уровня ADMA в сыворотке крови методом ИФА, является достаточным для решения задач исследования.

Работа построена методически правильно. Правильная последовательность решения задач приведет к достижению цели данного исследования. Статистические методы, запланированной работы соответствуют современным стандартам, предъявляемым к доказательной медицине.

Все вышеуказанное определяет несомненную достоверность, научную и практическую новизну полученных в ходе выполнения диссертационной работы результатов.

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

Результаты диссертационной работы, выполненной Наткиной Динарой Умарбековной демонстрируют целесообразность комплексного исследования состояния эндотелиальной функции, упруго-эластичных свойств сосудов и состояния микроциркуляции в двух группах пациентов: с неконтролируемым

течением АГ и контролируемым течением заболевания, учитывая выявленную автором взаимосвязь неконтролируемого течения артериальной гипертензии с субклиническими поражениями органов мишеней.

На основании выявленной достоверной корреляционной зависимости уровня ADMA в плазме крови у больных с неконтролируемым течением АГ со снижением функции почек, прогрессированием стеноза брахиоцефальных артерий и стратификацией риска по шкале SCORE, можно обсуждать потенциальную возможность использования этого вещества в качестве маркера поражения органов-мишеней и прогноза течения заболевания.

Исследование микроциркуляции выявило значительное снижение ПМ, уменьшение функционирования механизмов активного контроля тканевого кровотока, снижение РКК у пациентов с НАГ. Выявленная достоверная отрицательная корреляционная связь РКК и концентрации АДМА в плазме крови у пациентов с НАГ, позволяет предположить влияние АДМА на развитие эндотелиальной дисфункции у данной категории больных.

Все это позволило автору на основании результатов исследования сформулировать практические рекомендации, которые могут быть использованы при ведении больных с неконтролируемой артериальной гипертензией.

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

Диссертация построена традиционно, изложена на 147 листах машинописного текста и состоит из введения, материалов и методов, собственных результатов, их обсуждения, подробно иллюстрированных 30 рисунками и 11 таблицами, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 239 источников, из них 98 отечественных и 141 иностранных.

Введение отличается лаконичностью. Автором четко изложена актуальность, научная новизна и практическая значимость, четко

сформулирована цель, задачи исследования и положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы отличается систематизированностью и логичностью последних данных отечественных и зарубежных исследований по теме диссертации. Подробно представлены достоинства и недостатки современных методов исследования структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла, объясняющие выбор автором методов исследования в своей научной работе.

Материалы и методы представлены достаточно подробно, хорошо иллюстрированы рисунками и таблицами. Логично представлены критерии включения/исключения, разделения больных артериальной гипертензией на подгруппы. Клиническая характеристика пациентов представлена очень подробно. Используемые автором лабораторно-инструментальные методы изложены доступным языком. Возможно, излишне подробно описана методика лазерной доплеровской флоуметрии, но учитывая то, что в работе именно данной методикой определяется состояние регионарного кровообращения и нарушения микроциркуляции при артериальной гипертензии, ее подробное описание уместно. Особое внимание автор уделяет поиску взаимосвязей неконтролируемого течения артериальной гипертензии с прогрессирующим поражением органов мишеней в диссертационной работе.

В главе «Результаты собственного исследования» автор подробно, согласно поставленным задачам, приводит данные собственного исследования. Хотелось бы отметить наглядность изложенного материала, подробно иллюстрированного таблицами и рисунками. При этом текст не перегружен графиками.

В обсуждении полученных результатов автор сопоставляет собственные данные с результатами современных отечественных и

зарубежных исследователей, приводит логичные умозаключения, обосновывает выдвинутую концепцию.

Выводы отличаются лаконичностью, логично вытекают из цели, задач, полученных результатов и их обсуждения. Практические рекомендации кратко отражают значение результатов исследования для современной кардиологии. Библиографический список содержит 239 источников (98 отечественных и 141 иностранных). Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

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

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе в 3 статьи, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

### **Соответствие автореферата диссертации основным положениям диссертации**

Содержание автореферата диссертации полностью отражает основные положения диссертации.

**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 установлена достоверно высокая концентрация асимметричного диметиларгинина, как одного из маркеров эндотелиальной дисфункции, у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией в сравнении с группой больных с контролируемым течением заболевания, а также выявлены достоверные взаимосвязи АДМА с показателями поражения органов мишеней и стратификацией риска по шкале SCORE у этой группы пациентов.

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), доцент,  
заместитель главного врача по терапевтической помощи  
ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №1  
им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения  
г. Москвы

Гиляров Михаил Юрьевич

Подпись д.м.н. Гилярова Михаила Юрьевича заверяю:

Главный врач ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №1  
им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения  
г. Москвы

Свет Алексей Викторович

Адрес: 119049, г. Москва, Ленинский проспект, д.8

Тел: +7(499)764-50-02

E-mail: fb@gkb1.ru

Дата «14» октября 2020 г.

