

## ОТЗЫВ

**официального оппонента – доктора медицинских наук (3.1.20. Кардиология, медицинские науки), профессора, академика РАН, Мацкеплишвили Симона Теймуразовича 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 (медицинские науки)**

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Инфекция SARS-Cov2 занимает особое место среди других заболеваний ввиду высокой контагиозности, развития тяжелых осложнений и летальности, особенно среди лиц пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Результаты эпидемиологических исследований и мета-анализов свидетельствуют о риске более тяжелого течения COVID-19 у лиц старше 60 лет с хроническими заболеваниями, с первую очередь, артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом и другой кардиоваскулярной патологией. Так как попадание SARS-Cov2 в клетку происходит с участием рецептора ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (АПФ2), ренин-ангиотензиновая система (РАС) рассматривается как ключевой модулятор и мишень этого процесса, провидящего к каскаду прокоагулянтных, провоспалительных, пропролиферативных и профибротических эффектов. В связи с этим, представляется важным оценка основных компонентов РАС как предикторов более тяжелого течения COVID-19 и развития неблагоприятных исходов у пациентов с ССЗ. Среди возможных факторов риска, ассоциированных с системой РАС, могут рассматриваться индивидуальные различия в уровнях циркулирующих компонентов РАС и экспрессии рецепторов, а также полиморфизм генов данной системы.

В современной литературе широко обсуждается вклад неблагоприятных вариантов аллелей и генотипов полиморфизма генов системы РАС в развитии АГ, фибрилляции предсердий, диастолической дисфункции левого желудочка, инфаркта миокарда, инсульта и др. ССЗ и их осложнений. Однако практически отсутствуют данные о рисковом аллелях и генотипах полиморфизма системы РАС как маркеров формирования тяжелого течения COVID-19.

Таким образом, диссертационная работа Огибениной Е.С., посвященная изучению связи полиморфизма генов РАС с клиническими проявлениями и

течением коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с ССЗ, является, безусловно, крайне актуальной.

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

Обоснованность положений, выводов и практических рекомендаций является результатом хорошо и последовательно организованного исследования, выполненного на высоком методологическом уровне. Выборка является репрезентативной, всего обследовано 152 человека. В работе использованы современные методы лабораторной и инструментальной диагностики. Одним из ключевых и уникальных факторов является использование генетического тестирования для идентификации однонуклеотидных полиморфизмов генов системы РАС у достаточного количества исследуемых ( $n=100$ ). Отмечается высокий уровень статистической обработки данных с применением современных методов статистического анализа, что позволяет сделать вывод о достоверности полученных результатов.

Результаты работы детально изучены, описаны и согласуются с данными публикаций по изучаемой теме в авторитетных источниках. Выводы, сделанные диссертантом, закономерно вытекают из представленных результатов и полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Практические рекомендации базируются на полученных результатах.

Таким образом, диссертационная работа Огибениной Е.С. содержит обоснованные научные положения, выводы и практические рекомендации.

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

Достоверность диссертационного исследования Огибениной Е.С. не вызывает сомнений и обусловлена четким дизайном исследования, достаточным количеством клинического материала и высоким уровнем обработки данных. В работе было обследовано 152 пациента с COVID-19 и ССЗ, которым были выполнены заявленные в исследовании методы диагностики. Все использованные методики являются современными и высокоинформативными. Методы статистического анализа достаточны, соответствуют задачам исследования и использованы корректно. Проведен тщательный анализ полученных результатов, из которых логично вытекают выводы, соответствующие задачам исследования. Все вышеуказанное позволяет судить о достоверности результатов диссертационного исследования Огибениной Е.С.

В диссертационной работе Огибениной Е.С. впервые в российской популяции комплексно оценивалась частота аллелей и генотипов генов РАС (ангиотензиногена, АПФ и рецепторов к ангиотензину II 1 и 2 типа) у пациентов

с COVID-19 и ССЗ. Впервые показано, что у пациентов с повышенной жесткостью сосудистой стенки и гипертрофией левого желудочка чаще встречаются рискованные аллели и генотипы генов PАС. Выявлена связь рискованных генотипов гена ангиотензиногена и рецептора к ангиотензину II 1 типа с уровнем С-реактивного белка у пациентов с COVID-19. На основании анализа гаплотипов, выявлен DCG гаплотип, основанный на полиморфизмах генов АПФ и рецепторов ангиотензина II 1 и 2 типа, предрасполагающий к более тяжелому течению заболевания.

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

Научная значимость диссертационного исследования Огибениной Е.С. заключается в расширении и обогащении знаний о патогенетических звеньях течения коронавирусной инфекции у пациентов с ССЗ. Выявленные связи рискованных аллелей и генотипов генов PАС с показателями ремоделирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с COVID-19 имеют существенное значение для науки, дополняя уже имеющиеся знания о вкладе генетических факторов в развитие заболеваний. Выявленные генетические предикторы (рискованные аллели гена АПФ1 и гаплотип DCG) тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ССЗ могут использоваться для стратификации пациентов с целью своевременной маршрутизации и оказания полного и необходимого объема помощи, оптимизации терапии и профилактики осложнений, что может способствовать улучшению прогноза пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета и лечебно-диагностический процесс терапевтической клиники Университетской клинической больницы №4 Сеченовского Университета.

Таким образом, диссертационная работа Огибениной Е.С. представляет большую практическую значимость; полученные результаты могут быть использованы не только в стационаре общетерапевтического и специализированного профиля, но и в работе амбулаторно-поликлинического звена.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

По поставленной цели, задачам и полученным результатам диссертация Огибениной Е.С. соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. – Кардиология, а именно пунктам 5, 11, 13 и 15.

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

По теме диссертации Огибениной Е.С. опубликовано 9 печатных работ, в том числе 5 научных статей в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus, PubMed; 1 свидетельство о регистрации базы данных; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

## **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертационная работа Огибениной Е.С. имеет традиционную последовательную структуру. Текст диссертации изложен на 116 страницах, содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы, содержащие результаты исследования, их обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Список цитируемой литературы содержит 189 источников, из которых 43 - отечественных и 146 - зарубежных. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 13 рисунками.

Цели и задачи исследования, поставленные автором во введении, логично обоснованы и соответствуют заявленной теме диссертационной работы.

В главе «Обзор литературы» представлен анализ отечественных и зарубежных публикаций по теме диссертации. Автором подробно описана роль PАС в развитии различных заболеваний, в т.ч. ССЗ. Детально дана характеристика полиморфизмов генов PАС, подчеркнут вклад рискованных аллелей и генотипов как факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии. Также в главе имеется раздел с описанием роли полиморфизмов генов PАС в патогенезе COVID-19 на основании данных экспериментальных и зарубежных исследований.

В главе «Материалы и методы» подробно изложена характеристика и структура исследования, приведено описание исследуемой выборки (n=152), критерии включения и невключения. Подробно описаны методы исследования, которые были адекватными и достаточными для достижения заявленной цели и выполнения задач. Подробно и корректно описаны методы генетического анализа. В разделе описания статистических методов детально и логично приведены используемые инструменты статистического анализа.

В третьей главе представлены полученные в ходе исследования данные с детальным их описанием. Материал наглядно иллюстрирован таблицами и рисунками, облегчающими понимание полученных результатов. В данной главе автором проводится изучение частоты аллелей и генотипов полиморфизмов генов PАС у пациентов с COVID-19 и ССЗ, связей рискованных аллелей и генотипов генов PАС с параметрами сердечно-сосудистого ремоделирования и

показателями лабораторных методов исследования (С-реактивный белок, ферритин, Д-димер и лактатдегидрогеназа). В главе представлен анализ 9 вариантов гаплотипов с выявлением рискового DCG гаплотипа, связанного с более тяжелым течением COVID-19.

В главе «Обсуждение» автор сравнивает результаты исследования с данными, которые имеются в мировой литературе, анализирует соответствия и возможные расхождения. Автор обосновывает полученные связи между рисковыми аллелями и генотипами генов PАС с жесткостью сосудистой стенки и гипертрофией левого желудочка, опираясь на данные современных публикаций. Также в главе предприняты попытки объяснения патогенетических связей между генетическими маркерами и развитием тяжелых форм COVID-19, что подчеркивает значимость проведенной работы и демонстрирует ценность дальнейших исследований в этой области.

Выводы диссертационного исследования полностью соответствуют поставленной цели и задачам. Практические рекомендации отражают значимость применения полученных автором результатов исследования и логично вытекают из полученных в диссертационной работе данных.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Содержание автореферата полностью отражает основные положения и выводы, изложенные в диссертационной работе Огибениной Е.С. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

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

Достоинствами настоящей диссертационной работы является актуальность выбранной темы, достаточный объем и методология исследования, новизна полученных результатов, применение генетических методов исследования. Сформулированные выводы и практические рекомендации могут быть использованы в учебной и практической деятельности.

Принципиальных замечаний по работе нет.

#### **Заключение**

Таким образом, 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 содержится решение важной задачи по

выявлению генетических особенностей, которые потенциально могут использоваться для стратификации пациентов с COVID-19 и ССЗ, что имеет существенное значение для специальности 3.1.20. Кардиология.

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), утверждённого приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утверждёнными приказом № 1179/Р от 29.08.2023 г., приказом № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Огибенина Екатерина Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

### **Официальный оппонент**

Заместитель директора по инновационной деятельности Университетской клиники Обособленного подразделения Медицинский научно-образовательный институт ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (3.1.20.Кардиология)

С.Т. Мацкеплишвили

Подпись д.м.н., профессора, академика РАН С.Т. Мацкеплишвили заверяю:

Учёный секретарь Обособленного подразделения  
Медицинский научно-образовательный институт  
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет  
имени М.В. Ломоносова»,

доктор медицинских наук, профессор



Я.А. Орлова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова, 119991 (119192), г. Москва, Ломоносовский проспект, д.27, к.10, телефон +7 (495) 531-27-27, E-mail: info@mc.msu.ru

Дата: «20» ноябрь 2025 г.