

УТВЕРЖДАЮ
проректор по научной и
инновационной работе

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России,

д.м.н., профессор
И.Р. Рахматуллина

«1» 07 2019 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Клинико-иммунологические и генетические предикторы эндотелиальной дисфункции у больных инфарктом миокарда» выполнена на кафедре госпитальной терапии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Садикова Регина Ильгизовна работала на кафедре госпитальной терапии № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в должности ассистента.

В 2009 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «Лечебное дело».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2019 году Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением

высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Муталова Эльвира Газизовна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии № 1, заведующий кафедрой.

По итогам обсуждения диссертации принято следующее заключение:

Оценка выполненной работы

Диссертационное исследование Садиковой Р.И. является научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной научной задачи - определение клинико-иммунологических и генетических предикторов, определяющих развитие эндотелиальной дисфункции у больных инфарктом миокарда, получены механизмы этих нарушений.

Несмотря на разработку и активное внедрение новых методов диагностики и широкое использование реваскуляризации при лечении ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе инфаркта миокарда (ИМ), смертность от острых форм ИБС остается высокой.

В настоящее время участие процессов воспаления в развитии атеросклероза и ИБС достаточно доказаны. Согласно современным представлениям о развитии атеросклероза в его основе лежит повреждение эндотелия сосудов и связанная с ним эндотелиальная дисфункция. Прогрессирование воспалительного процесса ведет к дестабилизации атеросклеротической бляшки, главными участниками которого являются цитокины: МСР-1, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, которые стимулируют выработку С-реактивного белка в гладкомышечных клетках сосудов. Считается, что баланс про- и противовоспалительных факторов, как и соотношение

протеиназы/ингибиторы определяют течение постинфарктного периода и скорость ремоделирования поврежденных тканей.

Инфаркт миокарда является полигенным заболеванием, которое возникает при воздействии множества взаимодействующих или отдельно действующих генов, причем вклад каждого гена по отдельности может быть невелик или вовсе не проявляться. Выяснение молекулярно-генетической природы ИМ остается на сегодняшний день нерешенной задачей. Хотя имеются данные о взаимосвязи функции эндотелия и генетических факторов в развитии ИМ, однако оценка клинических показателей связи воспаления с параметрами генетического полиморфизма генов-кандидатов эндотелиальной дисфункции в развитии ИМ ограничена, остается недостаточно изученной система иммунных предикторов и реактивность сосудов в возникновении и течении ИМ.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в непосредственном участии во всех этапах процесса. Автором лично проведен анализ зарубежных и отечественных литературных данных по изучаемой теме, разработка дизайна и организация исследования, набор материала, его статистическая обработка и анализ полученных результатов. Личный вклад автора также состоит в написании научных статей, тезисов и рукописи диссертационной работы.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность результатов проведенных исследований подтверждена актом проверки первичной документации на основании приказа ректора ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации № 345-а от 21.06.2019 г. «О создании комиссии по проверке первичной документации Садиковой Р.И.». Комиссия в составе председателя – заведующего кафедрой хирургических болезней и новых технологий с курсом института дополнительного профессионального образования доктора медицинских наук, профессора, Галимова О.В., членов комиссии: доцента кафедры

госпитальной терапии № 1, кандидата медицинских наук Самигуллиной Л.И., доцента кафедры факультетской терапии, кандидата медицинских наук Амировой Г.Ф. (акт проверки от 21.06.2019) подтвердила достоверность включенных в диссертационную работу «Клинико-иммунологические и генетические предикторы эндотелиальной дисфункции у больных инфарктом миокарда» материалов.

Научная новизна

Впервые проведено сопоставление концентрации хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), компонентов апоптоза с биомаркерами субклинического воспаления, клиническими, анамнестическими, инструментальными и лабораторными показателями у пациентов с ИМ, а также оценена его роль в формировании патологического ремоделирования миокарда ЛЖ. Впервые был проведен анализ частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов молекул адгезии VCAM1 и селектина Р, генов хемокинов rs1024611 (-2518A> G) гена *CCL2* и rs34357231 (-2549(18)I/D) гена *VEGFA*, генов эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) и гена *DDAH1* у больных ИМ, выделены генетические маркеры повышенного риска ИМ и протективные маркеры.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость исследования заключается в расширении представлений об участии хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), компонентов апоптоза в патогенетических реакциях ремоделирования миокарда левого желудочка и эндотелиальной дисфункции при ИМ, что позволяет улучшить прогнозирование неблагоприятных исходов ИМ, и в перспективе определить дополнительные молекулярные критерии оценки эффективности патогенетической терапии ИМ. Выделение генетических маркеров повышенного риска ИМ и протективных маркеров позволит совершенствовать проведение реабилитации больных с ИМ и выделить группы риска.

Ценность научных работ соискателя

Материалы работы отражены в 12 публикациях, из них 7 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций, 2 из которых – в изданиях, входящих в международные цитатно-аналитические базы данных Scopus и WoS.

Публикации по теме диссертации:

1. Ремоделирование сердца и функциональное состояние периферических артерий при инфаркте миокарда / Э.Р. Смакаева, Л.Н. Хусаинова, Р.И. Садикова, Л.Н. Мингазетдинова, Г.М. Сахаутдинова // Журнал «Фундаментальные исследования» (приложение). – 2009. – № 7. – С. 59-62.
2. Клеточные маркеры апоптоза при острой ишемии миокарда / Л.Н. Хусаинова, Э.Р. Смакаева, Р.И. Садикова, Э.Г. Муталова, Л.Н. Мингазетдинова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – № 3. – С. 78-81.
3. Ассоциации полиморфных маркеров генов факторов воспаления с инфарктом миокарда / Т.Р. Насибуллин, Р.И. Садикова, Я.Р. Тимашева, И.А. Туктарова, В.В. Эрдман, Л.Н. Хусаинова, И.Е. Николаева, О.Е. Мустафина. // Генетика. – 2014. – Т.50, № 2. – С. 236-242.
4. Апоптотическая реактивность лимфоцитов в патогенезе острого инфаркта миокарда / Хусаинова Л.Н., Садикова Р.И., Хасанова Л.Н., Муталова Э.Г., Мингазетдинова Л.Н // Московский международный форум кардиологов «Специальный выпуск журнала Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – Москва. – 2012. – С.119.
5. Цитокиновая реакция при острой ишемии миокарда / Хусаинова Л.Н., Смакаева Э.Р., Исламгалева З.М., Садикова Р.И., Мингазетдинова Л.Н., Муталова Э.Г. //Московский международный форум кардиологов «Специальный выпуск журнала Кардиоваскулярная терапия и профилактика» – Москва. – 2013. – С.178.

6. Садикова, Р.И. Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов факторов воспаления и системы оксида азота с инфарктом миокарда / Р.И. Садикова // Материалы XXI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2014». – Москва. – 2014. – С. 15.

7. Садикова, Р.И. Цитокиновый дисбаланс при остром инфаркте миокарда / Р.И. Садикова, Сахаутдинова Г.М. // Дневник Казанской медицинской школы. – Казань. – 2014. – № 11. – С.130.

8. Genotype/allelic combinations as potential predictors of myocardial infarction / T.R. Nasibullin, Y.R Timasheva, R.I Sadikova, I.A. Tuktarova, V.V. Erd-man, I.E. Nikolaeva, J. Sabo, P. Kruzliak, O.E. Mustafina // Molecular biology reports. – 2016. – Т.43, № 1. – С. 11-16.

9. Полиморфизм генов гемостаза и особенности эндотелиальной дисфункции при инфаркте миокарда / Л.Н. Хусаинова, Э.Г. Муталова, Р.И. Садикова, Л.Н. Мингазетдинова //Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – № 3. – С.134.

10. Садикова, Р.И. Состояние сосудистой стенки и уровень цитокинов как маркеры сердечно-сосудистых осложнений у больных острым инфарктом миокарда / Р.И. Садикова, Г.М. Сахаутдинова, А.Л. Федотов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 1, № 4. – С. – 63-69.

11. Садикова, Р.И. Влияние цитокиновой сети и молекул межклеточной адгезии на развитие эндотелиальной дисфункции больных острым инфарктом миокарда / Р.И. Садикова, Э.Г. Муталова // Практическая медицина. –2018. –Т.6, № 9. – С.92-96.

12. Сочетания аллелей генов иммунного ответа и риск развития инфаркта миокарда // Р.И. Садикова, Т.Р. Насибуллин, Я.Р. Тимашева, И.А. Туктарова, В.В. Эрдман, М. Ю. Шеин, И.Е. Николаева, О.Е. Мустафина // Генетика. – 2018. – Т. 54, № 4. – С. 469-479.

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Соискатель ссылается на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов.

Диссертация «Клинико-иммунологические и генетические предикторы эндотелиальной дисфункции у больных инфарктом миокарда» Садиковой Регины Ильгизовны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Заключение принято на совместном заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни» и кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России от 03.07.2019, протокол № 38. Присутствовало на заседании 10 человек. Результаты голосования: «за» - 10 человек, «против» - нет, «воздержалось» - нет.

Председатель проблемной комиссии:
заведующий кафедрой терапии и общей врачебной практики
с курсом гериатрии института дополнительного профессионального
образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России,

д.м.н., профессор



Гузья Шагбановна Сафуанова

