

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, доцента,  
профессора кафедры клинической биохимии федерального  
государственного бюджетного образовательного учреждения высшего  
образования «Ставропольский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Муратовой Анны Юрьевны, на диссертационную работу Гармаш  
Оксаны Юрьевны «Механизмы нарушения окислительно-  
восстановительной активности и функции эндотелия у больных с  
ишемической болезнью сердца и их патогенетическая коррекция»**

### Актуальность темы исследования

Диссертационная работа является актуальной, так как посвящена исследованию механизмов нарушения окислительно-восстановительного потенциала у больных с ИБС со стенокардией напряжения II функционального класса, а также разработке комплексной методологии их коррекции.

Установлена роль нарушений в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной системе, а также метаболизма оксида азота в условиях гиперхолестеринемии. Выявлено участие липопротеинов низкой плотности, модифицированных при окислительном стрессе в развитии атеросклероза коронарных артерий.

Разработана методология комплексной терапии, которая включает комбинацию препаратов: ингибитор редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А – аторвастатин и антиоксидант эндогенного происхождения – коэнзим Q<sub>10</sub>. Такой подход подтверждает ингибирование липопероксидации, повышение содержания суммарных метаболитов оксида азота и устранение фактора риска атерогенеза – гиперхолестеринемии и гипер- $\beta$ -липопротеинемии. Эффективность комплексного лечения больных ИБС проявляется в уменьшении частоты ангинозных приступов, болевого

синдрома, а также нормализации артериального давления и снижении величины депрессии сегмента ST, все это препятствует дальнейшему прогрессированию заболевания.

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

Основные положения работы объективны, достоверны и обоснованы материалами диссертации. Выводы вытекают из поставленных задач и полностью соответствуют полученным результатам. Практические рекомендации логично вытекают из содержания диссертации и определяют конкретные пути для их реализации на практике.

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждается следующими фактами: клинические исследования проведены на 150 больных с ИБС стенокардией напряжения II функционального класса. Кроме этого, в ходе исследования дополнительно обследовано 30 практически здоровых лиц, составивших группу сравнения для биохимического раздела настоящей работы. Создано 4 группы пациентов в каждой группе (30 чел.) все лечебные мероприятия проводились только после полного обследования; в группе сравнения (30 чел.), лечение больных осуществлялось по традиционному лечению.

Были выполнены следующие исследования: клинические (Суточное мониторирование ЭКГ, измерение АД по Холтеру и велоэргометрия), лабораторные (определяли в крови интенсивность процессов перекисного окисления по данным вторичных продуктов, активности тканевых антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы в эритроцитах, каталазы и церулоплазмينا в сыворотке крови, а также содержание суммарных метаболитов оксида азота, показатели обмена холестерина).

Все результаты клинических и лабораторных исследований проводили программой «MS Excel» версия 7. Все данные анализировали путем статистики с вычислением среднеарифметических величин, стандартных среднеарифметических ошибок, их средней ошибки и t критерия Стьюдента.

Уровнем статистической значимости считали различия, при  $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,02$ ,  $p < 0,05$ .

#### Новизна результатов исследования

Впервые использован сравнительный подход к анализу функциональных данных и метаболического статуса, у пациентов с ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения II функционального класса.

На клиническом материале у больных ишемической болезнью сердца стенокардией напряжения II функционального класса, биохимическими методами установлены механизмы метаболических и функциональных нарушений: некомпенсированное образование продуктов перекисного окисления липидов в эритроцитах, сопровождающееся окислительной модификацией липопротеинов низкой плотности и нарушением активности ферментов антиокислительной защиты клеток. В условиях окислительного стресса показана роль метаболизма оксида азота в генезе вазоконстрикторных проявлений сосудистой системы. Впервые проведен межсистемный анализ изменения показателей перекисного окисления липидов и суммарных метаболитов оксида азота, функциональных и других биохимических показателей.

Разработана патогенетически обоснованная комплексная терапия, включающая традиционные препараты и ингибитор синтеза холестерина – аторвастатин, и показана эффективность лечения по данным функциональных и метаболических показателей. Использована комплексная методология с применением ингибитора редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А и антиоксиданта коэнзима  $Q_{10}$  на фоне традиционной терапии, которая оказалась более эффективной, по данным сравнительного анализа функциональных и метаболических показателей данных у больных.

#### Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Результаты данного диссертационного исследования имеют научно-практическое значение. Автором данного исследования установлена роль

окислительно-восстановительных процессов в нарушении продукции оксида азота как патогенетического звена дисфункции эндотелия сосудов и микроциркуляторной гемодинамики. Отмечены специальные маркеры для ранней профилактики последствий дисфункции эндотелия. Разработана и использована патогенетически обоснованная методология комплексного лечения, включающая помимо традиционных препаратов ингибитор синтеза холестерина и антиоксидант коэнзим Q<sub>10</sub>. Показана эффективность комплексного лечения по данным функциональных и метаболических исследований.

#### Оценка содержания и качества оформления научно-квалификационной работы

Диссертация построена по традиционной схеме, состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, четырех глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 157 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 13 рисунками, 24 таблицами. Библиографический список включает 215 источников, из них 115 отечественных, 100 зарубежных.

**Во введении** автор раскрывает актуальность выбранной темы исследования, логично подводит к цели исследования, которая заключается изучении механизмов метаболических и функциональных нарушений при ИБС и разработке способов их комплексной коррекции. формулирует задачи работы, направленные на достижение ее цели, представляет научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования, кратко характеризует методологию и методы исследования, останавливается на обосновании степени достоверности результатов, апробации работы, внедрение результатов исследования в практику, публикациях результатов исследования и личном участие автора в получении результатов. В целом введение объемное, занимает 9 страниц текста, что позволяет автору дать в начале диссертации всю необходимую информацию о работе.

**Глава 1.** «Обзор литературы» написан с привлечением достаточно большого количества литературных источников как отечественных, так и зарубежных авторов. Диссертантом проанализированы уже имеющиеся литературные данные о современных представлениях в этиологии, патогенезе и лечении ИБС стенокардии напряжения II функционального класса. Из обзора с очевидностью вытекает актуальность цели и задач исследования.

**Глава 2.** Автором доступно изложены материалы и методы исследований. Использовался комплекс клинически и лабораторных методов, которые позволили получить необходимый материал для соответствующих теоретических выводов, а также разработать и обосновать алгоритм обследования пациентов с ИБС стенокардией напряжения II функционального класса, с использованием функциональных и биохимических методов, и предложить практические рекомендации.

**Глава 3.** В главе детально изложены результаты собственных исследований. Глава хорошо иллюстрирована рисунками и таблицами, что улучшает восприятие полученных результатов и убеждает в достоверности проведенного исследования.

Раздел «**Заключение**» посвящен обсуждению полученных результатов исследований и содержит основные положения диссертации, на основании которых автор делает выводы и обосновывает практические рекомендации.

**Выводы** диссертации вполне соответствуют цели и задачам исследования, обладают научной новизной, доказательно обоснованы, сформулированы логично и четко. В практических рекомендациях детально изложена тактика лечения пациентов с ИБС стенокардией напряжения II функционального класса. Диссертация написана ясным и доступным языком в хорошем литературном стиле, научно вполне корректно. Основные положения диссертации отражают суть проведенного исследования.



### Внедрение результатов исследования

Научная работа, выполнена в ИБМИ Владикавказского научного центра Российской академии наук и внедрена в НИР на кафедру патофизиологии СОГМА, в ИБМИ ВНЦ РАН отдел патобиохимии и ФГБУ СКММЦ МЗ России г. Беслана.

### Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации

Результаты диссертационного исследования достаточно полно отражены в 18 печатных работах, из которых 5 опубликованы в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Основные положения диссертации широко доложены на научно-практических конференциях.

### Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний нет. В тексте имеются отдельные стилистические неточности, опечатки, несогласованные и сложные по восприятию предложения. Указанные недочеты не носят принципиального характера, не отражаются на общей положительной оценке работы и никак не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования.

В ходе изучения диссертации возникли вопросы к автору:

1. Какой был алгоритм отбора больных с ИБС стенокардией напряжения II функционального класса?
2. Используемый вами методический подход (алгоритм) отбора больных ИБС стенокардии напряжения II функционального класса, соответствует принятым в литературе данным?

### Заключение

Диссертационная работа Гармаш Оксаны Юрьевны «Механизмы нарушения окислительно-восстановительной активности и функции эндотелия у больных с ишемической болезнью сердца и их патогенетическая коррекция»



является законченной научной квалификационной работой, в которой на современном уровне решена актуальная научная задача по повышению качества диагностических мероприятий при лечении ИБС стенокардии напряжения II функционального класса, что имеет важное значение для научно-практической деятельности.

Диссертационная работа Гармаш Оксаны Юрьевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03.- патологическая физиология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры клинической биохимии  
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Ставропольский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, доцент



А.Ю. Муратова

Подпись доктора медицинских наук А.Ю. Муратовой заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета  
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный  
медицинский университет» МЗ РФ  
профессор



Ю.В. Первушин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Ставропольский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
355017, город Ставрополь, улица Мира, 310.

e-mail: [postmaster@stgmu.ru](mailto:postmaster@stgmu.ru).

Телефон: (8652) 35-23-31

Сайт <http://www.stgmu.ru>.

08.02.21

### СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Гармаш Оксаны Юрьевны «Механизмы нарушения окислительно-восстановительной активности и функции эндотелия у больных с ишемической болезнью сердца. Патогенетическая методология их коррекции» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 –патологическая физиология, представленной для защиты в диссертационный совет Д 208.038.02, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, улица Седина, дом 4, (861)2625018)

№	Фамилия Имя Отчество оппонента	Год рождения, гражданство	Место основной работы (название организации, ведомство, город, занимаемая должность)	Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена учёная степень в соответствии с действующей Номенклатурой специальностей научных работников, № свидетельства)	Учёное звание	Шифр специальности (отрасли науки) в диссертационном совете (с указанием отраслей; соответствующего периода; отраслей и сфер деятельности)
1	2	3	4	5	6	7
1	Муратова Анна Юрьевна	1973, РФ	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры клинической биохимии.	Доктор медицинских наук, 03.01.04 биохимия 14.03.03 патологическая физиология	Доцент	

а) Перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Web of Science и Scopus, а также в специализированных



Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX.	
б) Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, с указанием импакт-фактора журнала на основании данных библиографической базы данных научных публикаций российских учёных - Российскому индексу научного цитирования (РИНЦ). (Указать выходные данные)	<p>1.Маркеры эндотелиальной дисфункции у беременных женщин при полиморфизме A2 гена гликопротеина рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa (научная статья)/ Муратова А.Ю., Бондарь Т.П., Каде А.Х., Власов А.А.,// Кубанский научный медицинский вестник – 2016. - №1 (156). – С. 99-103.</p> <p>2.Взаимосвязь метаболических и тромбоцитарных показателей у пациенток, имеющих полиморфизм A<sup>2</sup> гена субъединиц рецепторов тромбоцитов гликопротеина IIb/IIIa (научная статья)/ Муратова А.Ю., Бондарь Т.П.// Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. – 2017. – № 1. – С. 43-48.</p> <p>3.Взаимосвязь иммунных и гемостазиологических параметров у пациенток, имеющих полиморфизм A<sup>2</sup> гена субъединиц рецепторов тромбоцитов гликопротеина IIb/IIIa (научная статья)/ Муратова А.Ю., Бондарь Т.П.// Современная наука и инновации. – 2017. – № 1(17) – С. 222-227.</p>
в) Общее число ссылок на публикации кандидата в члены диссертационного совета в РИНЦ	
г) Участие с приглашёнными докладами на международных конференциях. (Указать тему доклада, а также название, дату и место проведения конференции)	
д) Рецензируемые монографии по тематике, отвечающей заявленной научной специальности. (Указать выходные данные, тираж).	

е) Препринты, размещённые в международных исследовательских сетях. (Указать электронный адрес размещения материалов)

Официальный оппонент:

профессор кафедры клинической биохимии

федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Ставропольский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук, доцент



А.Ю. Муратова

Подпись доктора медицинских наук А.Ю. Муратовой заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный

медицинский университет» МЗ РФ

профессор



Ю.В. Первушин

Подпись заверяю:

23.12.20