

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор по научной работе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

д.м.н., профессор Нателла Ильичична Крихели

« 24 » Апрель 2021 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Жетишевой Радимы Анатольевны на тему: «Протеомное исследование изменений белкового состава аорты больных атеросклерозом: поиск и идентификация белковых аутоантигенов» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – Кардиология и 03.01.04 – Биохимия.**

#### **Актуальность темы исследования**

Атеросклероз продолжает оставаться наиболее частой причиной смертности и инвалидности во всем мире, что и обуславливает растущий интерес к новым методам исследования, в частности к протеомике, со стороны биомедицины, как для раннего обнаружения и мониторинга атеросклеротических заболеваний, так и для разработки более эффективных методов лечения. Технологии для идентификации протеома значительно усовершенствовались, появились биоинформатические инструменты, благодаря которым стало возможным извлечение максимального количества

информации из исследуемых образцов и выбор белковых биомаркеров, ассоциированных с заболеванием.

Таким образом, актуальность данного диссертационного исследования, которое ставит цель определить изменения белкового состава интимы и медиального слоя аорты (грудной отдел) больных атеросклерозом, выявить и идентифицировать аутоантигены с использованием протеомных технологий, не вызывает сомнений.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Работа выполнена на достаточном научно-методическом уровне и на большом клиническом материале с использованием современных клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики, адекватных поставленным задачам.

Результаты диссертационной работы документированы полноценным количеством рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала.

Квалифицированное применение современных методов статистического анализа полученных данных позволило автору сформулировать основные выводы и практические рекомендации.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов**

Автору диссертационной работы, впервые с использованием современных протеомных технологий, включая масс-спектрометрическую идентификацию, удалось расширить базу данных белков интимы и медиального слоя аорты в норме с 29 до 98, а при атеросклеротическом поражении выявить и идентифицировать и атипичные фракции, в частности: аполипопротеин A1 (*APOA1*),  $\beta$ -фибриноген (*FGB*),  $\gamma$ -фибриноген (*FGG*), макрофаг кэспирующий

белок (*CAPG*), катепсин D (*CTSD*), легкие и тяжелые цепи ферритина (*FTH/FTL*), гаптоглобин (*HP*), супероксиддисмутаза (*SOD3*), трансгелин (*TAGLN*) показав, что накопление данных атипичных белков увеличивается в зоне липофиброзных бляшек. В сыворотках крови больных с атеросклерозом при проведении двумерного иммуноблоттинга удалось выявить антитела к атипичным белковым фракциям, что позволяет рассматривать их как аутоантигены. В качестве возможных аутоантигенов выявлены ламин A/C (*LMNA*), проларгин (*PRELP*), альфа-енолаза/лактадгерин (*ENO1/MFGE8*), лактадгерин (*MFGE8*), трансгелин (*TAGLN*), аполипопротеин A1 (*APOA1*),  $\alpha$ -1 антитрипсин (*SERPINA1*), *r-ras* онкоген (*RRAS*), аннексин A4 (*ANX A4*), что позволяет включить их в систему стратификации при оценке степени развития атеросклероза.

Все вышеуказанное определяет несомненную новизну исследования и полученных в исследовании результатов.

#### **Оценка структуры, содержания и соответствие требованиям, предъявляемым к диссертации**

Диссертационная работа Жетишевой Радимы Анатольевны является законченным научным трудом, в котором достигнута поставленная цель и решены задачи исследования. Диссертация написана по традиционному плану на 142 страницах печатного текста и состоит из введения, четырех глав – обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, главы обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 157 отечественных и зарубежных источника. Текст диссертационной работы наглядно иллюстрирован 37 рисунком и 25 таблицами. Объем исследований, уровень их методического обеспечения достаточно высоки и соответствуют конкретно поставленным задачам.

Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации

и полностью соответствуют поставленным задачам

По теме опубликовано 27 печатных работ, из них 8 - статьи в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 19 тезисов как в отечественных (7), так и в зарубежных (12) сборниках трудов научных конференций.

Результаты по диссертационной теме были достаточно полно доложены на Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Москва, 2015 г.); на 17-м Международном симпозиуме по атеросклерозу в Амстердаме (Нидерланды, 2015 г.); на 84-м конгрессе Европейского общества атеросклероза в Инсбруке (Австрия, 2016 г.); на 85-м конгрессе Европейского общества атеросклероза в Праге (Чехия, 2017 г.); на 86-м конгрессе Европейского общества атеросклероза в Лиссабоне (Португалия, 2018 г.); на 87-м конгрессе Европейского общества атеросклероза в Маастрихте (Нидерланды, 2019 г.). Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

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

Полученные данные позволили существенно дополнить компьютерную базу данных о белковом составе аорты в норме и при атеросклеротическом поражении, что может служить ориентиром для дальнейших исследований в данном направлении. Впервые выявленные в ходе исследования аутоантигены и антитела к ним у больных атеросклерозом в перспективе могут быть использованы как новые биомаркеры атеросклероза.

#### **Рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования в практике и учебном процессе**

Проведенное впервые в Российской Федерации исследование с комплексным использованием протеомных технологий позволило существенно расширить базу данных белков интимы и медиального слоя не только в норме, но и при атеросклеротическом поражении, что позволяет детальнее изучить патогенез атеросклероза и является предпосылкой для



дальнейших исследований в этом направлении. Полученные в настоящей работе данные могут быть использованы для разработки новых методов диагностики и оценки предрасположенности к атеросклерозу, а также для «персонализации» подходов к профилактике и лечению атеросклеротических заболеваний.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе клинических кафедр кардиологии, внутренних болезней, факультетской и госпитальной терапии, сосудистой хирургии, а также кафедр фундаментальных наук. Результаты данного исследования уже успешно используются в научно-практической и лечебной работе отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.


### **Заключение**

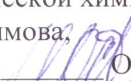
Диссертационная работа Жетишевой Радимы Анатольевны «Протеомное исследование изменений белкового состава аорты больных атеросклерозом: поиск и идентификация белковых аутоантигенов» является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором приводится решение актуальной научно-практической задачи в кардиологии - выявление новых белковых маркеров развития атеросклеротического процесса на основе современных протеомных технологий.


По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Жетишевой Радимы Анатольевны соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями и дополнениями от 30 июля 2014 г.

№723, от 21 апреля 2016г. №335, от 2 августа 2016 г. №748, от 29 мая 2017г. №650, от 28 августа 2017г. №1024, от 1 октября 2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор диссертации, Жетишева Радима Анатольевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – Кардиология и 03.01.04 – Биохимия.

Отзыв на диссертацию обсуждён на совместном заседании кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета и кафедры биологической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №10 от 27 апреля 2021г).

Профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета  
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук, доцент  Арабидзе Григорий Гурамович

И.о. заведующего кафедрой биологической химии  
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова,  
доктор медицинских наук, профессор  Островская Ирина Геннадьевна

Подпись д.м.н., доцента Арабидзе Григория Гурамовича, д.м.н., профессора  
Островской Ирины Геннадьевны заверяю:  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава  
России, доктор медицинских наук, профессор  Васюк Ю.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 127473, Москва, Делегатская ул., д. 20, стр. 1; телефон: +7 (495) 609-67-00; e-mail: [msmsu@msmsu.ru](mailto:msmsu@msmsu.ru); сайт: [www.msmsu.ru](http://www.msmsu.ru).

«24» апреля 2021 г