

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Маслацова Николая Анатольевича «Исследование биохимических факторов кальцификации стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

### Актуальность темы диссертационной работы

В последние годы вопрос кальцификации коронарных артерий является актуальным для всё большего числа специалистов фундаментальной и клинической медицины. Наибольшее число работ по проблеме кальцификации коронарных артерий связано с изучением ее механизмов развития, поиском наиболее чувствительных и специфичных биомаркеров, характеризующих данный патологический процесс, а также подходов к управлению рисками развития кальцификации.

Атеросклероз и кальцификация атеросклеротических бляшек имеют сходные патофизиологические механизмы и протекают синхронно. Известно, что атерогенез на всех этапах своего развития в той или иной форме сопровождается нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и отложением депозитов кальция внутри атеросклеротической бляшки, либо в меди артерии. При этом до сих пор отсутствует единое мнение о том, является ли кальцификация артерий финальной стадией атеросклероза или развитие кальцификации коронарных артерий возможно на начальных этапах формирования атеросклеротического поражения. Современные возможности визуализации доказывают тот факт, что кальций играет разную роль на протяжении всей жизни атеросклеротической бляшки. Кальцификация коронарных артерий может быть отражением различных патологических состояний, присутствуя на этапе формирования нестабильной, уязвимой бляшки, а также в периоды ее стабилизации – делипидации, например, на фоне статинотерапии. Поэтому на разных стадиях развития атеросклеротической

бляшки клинические последствия кальцификации коронарных артерий могут быть весьма изменчивы и разнообразны.

В настоящее время не сформировано единое мнение и о том, насколько кальцификация атеросклеротической бляшки может провоцировать или предупреждать ее разрыв. Долгие годы общепринятой позицией было положение о том, что кальцинированная бляшка является атрибутом стабильности атеросклероза.

Кардиологи рассматривают пациентов с кальцификацией коронарных артерий как группу очень высокого сердечно-сосудистого риска не только с позиции анатомии поражения коронарных артерий, но и в связи с наличием у пациентов коморбидности – костной, почечной, метаболической, и рассуждают о необходимости медикаментозного вмешательства в процесс формирования коронарных кальцинатов.

Оценки кальциевого индекса и традиционных факторов риска не всегда бывает достаточно для прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений, поэтому поиск и анализ ассоциаций биомаркеров кальцификации с прогрессированием атеросклероза, формированием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом является актуальным в настоящее время. В связи с вышеизложенным, представленное диссертационное исследование Маслацова Николая Анатольевича является актуальным, практически значимым и перспективным для дальнейшего развития кардиологии.

Диссертационная работа выполнена в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ НИИТГПМ – филиала ИЦиГ СО РАН и ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Исследование было выполнено в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2, бюджетной темы по поддержке биоресурсных коллекций по Государственному заданию № 0324-2017-0048 и при финансовой поддержке Гранта РФФИ № 19-015-00055.

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

Работа выполнена на достаточном объеме обследованных. Исследование базируется на изучении 130 мужчин, поступивших в клинику ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России» в период с 2016 по 2021 гг. на операцию коронарного шунтирования. В работе четко сформулированы критерии включения и исключения. Преимуществом данной работы является анализ показателей биомаркеров кальцификации как в сыворотке крови, так и в самих атеросклеротических бляшках, а также наличие проспективного исследования. Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных диагностических и лабораторных методов исследования. Используются адекватные статистические подходы с получением достоверных результатов.

### **Научная новизна положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертантом впервые были изучены биомаркеры кальцификации синхронно в бляшках коронарных артерий и в крови у мужчин со стабильной стенокардией. В диссертационной работе было выявлено, что вероятность формирования нестабильной бляшки зависит от степени её кальциноза, а относительный риск формирования кальцификатов был связан с остеокальцином.

Впервые выявлены статистически значимые ассоциации между содержанием биомолекул дисфункции эндотелия (sVCAM-1, MCP-1), а также остеоопонтина и остеокальцина в атеросклеротических бляшках коронарных артерий и в крови пациентов.

Автором был выполнен поиск ассоциаций между биомаркерами кальцификации атеросклеротических бляшек и неблагоприятным прогнозом в пятилетний период после коронарного шунтирования. Впервые было выявлено, что у мужчин с неблагоприятным после КШ пятилетним прогнозом

концентрации остеокальцина в крови до операции были выше в 1,2 раза ( $p = 0,035$ ), чем у мужчин с благоприятным прогнозом.

### **Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации и научной печати**

Все результаты диссертации опубликованы в 5 научных работах, из которых 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК Российской Федерации, в том числе 1 статья индексирована в базах данных Web of Science и Scopus. Все статьи опубликованы в журналах, соответствующих заявленной специальности. Содержание диссертации соответствует содержанию опубликованных работ. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских конгрессах и конференциях в виде устных докладов.

### **Оценка содержания и оформления диссертации и автореферата**

Диссертационная работа Маслацова Н.А. построена по традиционному типу и соответствует стандартам представления результатов квалификационных научно-исследовательских работ. Диссертация изложена на 124 страницах и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Список цитируемой литературы включает 220 источников (из них — 34 российских и 186 — зарубежных).

Во введении автор обосновывает выбор темы, акцентируя внимание на особенностях кальцификации при атеросклерозе и роль кальцификации в развитии нестабильности атеросклеротических бляшек при ишемической болезни сердца. Цель сформулирована четко. Четыре задачи адекватны поставленной цели и успешно решаются по мере выполнения работы. Положения, выносимые на защиту, отражают наиболее существенные

результаты проведенного исследования.

Обзор литературы изложен на 33 страницах текста и посвящён анализу современных тенденций в изучении влияния кальцификации на нестабильность атеросклеротических бляшек и маркеров кальцификации при коронарном атеросклерозе с подробным изложением последних исследований об изменении уровней данных маркеров при различных нозологиях и патологических процессах. Включение в анализ литературы последних лет позволяет достаточно полно оценить современное состояние проблемы и вникнуть в суть научной основы диссертации.

Вторая глава посвящена описанию больных и характеристике методов, использованных в работе. Количество пациентов, включённых в исследование, составляет 130 человек.

Третья глава содержит основные результаты исследования. Показано, что шанс формирования нестабильной бляшки у мужчин с коронарным атеросклерозом связан со степенью её кальцификации: вероятность развития нестабильной бляшки повышается при наличии в ней кальцификатов, особенно крупных. Относительный риск формирования кальцификатов в атеросклеротических бляшках коронарных артерий прямо ассоциирован с содержанием в ней остеокальцина.

Результаты изучения биохимических факторов кальцификации в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом позволили прийти к выводу, что содержание в крови остеокальцина прямо ассоциировано с его содержанием в атеросклеротических бляшках коронарных артерий и выше у мужчин с наличием кальцифицированных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, чем у мужчин без кальцифицированных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях.

Определено, что у мужчин с коронарным атеросклерозом после операции коронарного шунтирования отдаленный неблагоприятный пятилетний прогноз прямо ассоциирован с возрастом, показателем окружности талии и уровнем в крови остеокальцина.

В четвертой главе автор подвергает полученные результаты полноценному обсуждению и осмыслению с анализом итогов научной работы и сопоставлением данных литературы.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Достоинством работы Маслацова Н.А. является как несомненная фундаментальная, так и высокая практическая значимость. Диссертационная работа расширяет имеющиеся научные представления как о сосудистой кальцификации в целом, так и о связи факторов кальцификации и эндотелиальной дисфункции с атеросклерозом коронарных артерий и с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что может, несомненно, быть использовано в последующих исследованиях. Результаты работы позволили заключить, что мужчинам с коронарным атеросклерозом необходимо контролировать окружность талии и содержание в крови остеокальцина для предупреждения развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в пятилетний отдаленный период после операции коронарного шунтирования. Хочется отметить глубокую научную проработку темы и качественное представление имеющихся в литературе данных, что позволяет получить полное представление о состоянии изучаемой научной проблемы.

### **Уровень внедрения результатов исследования**

Материалы и выводы диссертации используются в работе клиники НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, а также в учебном процессе – в «Школах по липидологии» для врачей, в программах клинической ординатуры НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН для врачей-терапевтов, врачей-кардиологов/липидологов.

### **Личное участие автора**

Автором лично проведены биохимические исследования (под контролем сотрудников профильных лабораторий по месту проведения работы),

статистическая обработка материала, анализ и научная интерпретация полученных результатов. В соавторстве написал и опубликовал все печатные работы, в которых отражены полученные результаты.

Диссертационное исследование соответствует паспорту искомой специальности 3.1.20. Кардиология. Автореферат соответствует диссертации. Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию Маслацова Н.А. нет. Вопросы, которые возникают при прочтении не носят принципиального характера, а лишь подтверждают высокую актуальность и новизну полученных результатов, они следующие:

1. Каким образом устанавливался факт стабильности или нестабильности атеросклеротической бляшки у пациентов? Это важно, поскольку далее проходило разделение пациентов на группы в зависимости от наличия стабильных/нестабильных бляшек
2. Как вам видится патофизиологическая роль остеокальцина в формировании атеросклероза и атеротромбоза?
3. Существуют ли возможности медикаментозного влияния на прогрессирующий коронарный кальциноз?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Маслацова Николая Анатольевича «Исследование биохимических факторов кальцификации стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, выполненная под руководством члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Рагино Юлии Игоревны, представляет собой целостную научно-квалификационную работу. Научные и теоретические положения, подготовленные автором в работе, имеют новое решение актуальной научной и практической задачи по изучению наиболее значимых биохимических маркёров кальцификации и эндотелиальной дисфункции в крови и атеросклеротических бляшках коронарных артерий, что несёт существенное теоретическое и практическое значение для развития кардиологии.

Представленная диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции постановления Правительства РФ от 26.10.2023 № 1786), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор, Маслацов Николай Анатольевич, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.


**Официальный оппонент:**

Заведующий отделом клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ, г. Кемерово)

доктор медицинских наук, доцент

Василий Васильевич Кашталап

07.02.2024г



Подпись д.м.н., доцента Кашталапа В.В. заверяю.

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ, г. Кемерово), к.м.н.

Яна Владимировна Казачек




Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ). Адрес: 650002, г. Кемерово. Бульвар имени академика Л.С. Барбараша д.6. Тел: 8(3842) 643-153. Факс: 8(3842) 643-308. e-mail: v\_kash@mail.ru; reception@kemcardio.ru