

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора биологических наук, профессора

Метельской Виктории Алексеевны

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

Диссертационная работа Маслацова Николая Анатольевича посвящена крайне важной проблеме современной биомедицинской науки, а именно: изучению механизмов формирования стабильных и нестабильных атеросклеротических поражений в коронарных артериях и путей их неинвазивной/малоинвазивной диагностики. В связи с этим оценка кальциноза с позиции клиники и прогноза заболевания определяют значимость актуальность исследования биомаркеров, отражающих процесс кальцификации и характеризующих основные механизмы кальцификации коронарных артерий. Долгие годы кальцификация атеросклеротической бляшки рассматривалась как пассивный, дегенеративный феномен, а механизмы, опосредующие этот процесс, сходны с механизмами, лежащими в основе формирования костной ткани. Вместе с тем, в последние годы появились данные, на основании которых формируется концепция, характеризующая кальцификацию коронарных артерий как активный процесс, в основе которого лежит системная воспалительная реакция, типичная для пациентов с метаболическим синдромом или с хронической болезнью почек. Пациентов с кальцификацией коронарных артерий рассматривают как группу очень высокого сердечно-

сосудистого риска как с позиции поражения коронарных артерий, так как кальцификация атеросклеротических бляшек проходит стадию уязвимости, когда особенно высок риск разрыва и эрозии ее покрышки из-за роста очагов кальцификации, так и в связи с наличием у пациентов с коронарной кальцификацией дополнительной коморбидности – костной, почечной, метаболической.

В литературе широко обсуждаются и вопросы о необходимости и целесообразности медикаментозного вмешательства в процесс формирования коронарных кальцификатов. Однако наибольшее количество публикаций последних лет по вопросам кальцификации коронарных артерий посвящено обсуждению механизмов, вовлеченных в данный патологический процесс, поиску и характеристике его чувствительных и специфичных биомаркеров, а также подходов к управлению рисками развития кальцификатов в коронарных артериях. Следует отметить, что отсутствие единой точки зрения по этим важным вопросам, с одной стороны, формирует неудовлетворенность в оценке имеющихся результатов исследований, зачастую диаметрально противоположных по выводам, а с другой – служит стимулом к проведению новых научных исследований. Актуальность темы диссертационной работы Маслацова Н.А. не вызывает сомнений, поскольку обусловлена необходимостью изучения роли и диагностической значимости биохимических маркеров кальцификации в стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшках в коронарных артериях.

Диссертационная работа выполнена в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ НИИТПМ – 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

Диссертационная работа Маслацова Н.А. выполнена в рамках наблюдательного когортного исследования, включившего 130 мужчин, с проспективным 5-летним наблюдением. Полученные результаты обоснованы продуманным хорошо спланированным дизайном, достаточным клиническим и экспериментальным материалом. Достоверность полученных результатов обеспечена использованием стандартизированных высокотехнологичных клинико-инструментальных и современных лабораторных/биохимических методов исследований, а также адекватных методов статистического анализа с предварительным расчетом мощности выборки, что позволило автору сформулировать и обосновать выводы и основные положения, выносимые на защиту. Исследование выполнено в полном соответствии с поставленной целью и задачами диссертации.

Научная новизна положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Оценивая работу Маслацова Н.А., следует отметить высокую степень научной новизны. Автором впервые были исследованы биохимические факторы, способствующие кальцификации в стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшках коронарных артерий у мужчин с коронарным атеросклерозом. Показано, что вероятность формирования нестабильной атеросклеротической бляшки связана со степенью кальцификации очага, а относительный риск формирования кальцификатов ассоциируется с повышенным уровнем остеокальцина. Согласно полученным данным, уровень остеокальцина в крови у мужчин, имевших кальцифицированные атеросклеротические

бляшки в коронарных артериях был статистически значимо выше, чем у мужчин, не имевших в коронарных артериях кальцифицированных атеросклеротических бляшек.

Впервые проведен поиск ассоциаций факторов кальцификации атеросклеротических бляшек с прогнозом в отдаленный 5-летний период после операции коронарного шунтирования. Установлено, что у мужчин с коронарным атеросклерозом с неблагоприятным после операции коронарного шунтирования 5-летним прогнозом показатели остеокальцина в крови до операции были статистически значимо выше (в 1,2 раза), чем у мужчин с благоприятным отдаленным 5-летним прогнозом.

Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации и научной печати

По результатам работы опубликовано 5 научных работ, 4 из которых рекомендованы ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ, и 1 статья в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Web of Science и/или Scopus). Положения, выносимые на защиту, базируются на полученных результатах. Выводы диссертации в полной мере отражают результаты исследования.

Оценка содержания и оформления диссертации и автореферата

Диссертация Маслацова Н.А является законченным научным трудом. Работа написана в традиционном стиле, изложена на 124 страницах машинописного текста, хорошо иллюстрирована (11 таблиц и 20 рисунков), состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике материалов и методов исследования, описания результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Прилагаемая библиография содержит

ссылки на 220 литературных источников, из них 34 отечественных и 186 зарубежных.

Во «Введении» подробно изложена и аргументирована актуальность исследования, четко сформулированы цель и задачи, выделены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, приведены данные о личном вкладе автора, степени достоверности полученных результатов, а также представлены положения, выносимые на защиту.

В первой главе, посвященной обзору литературы, представлен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы. Автор анализирует фундаментальные аспекты кальцификации и атерогенеза; особое место в литературном обзоре отводится биомаркерам кальцификации и их связи не только с атеросклерозом, но и другими патофизиологическими факторами и коморбидными состояниями. Обзор дает довольно полное представление о современном состоянии исследований в данной области и наглядно свидетельствует о том, что диссертант ориентируется в современной литературе по рассматриваемым вопросам.

В главе «Материалы и методы» на высоком научно-методическом уровне описан дизайн исследования. Подробно описаны каждый этап исследования, что дает достаточное полное представление о ходе работы. В этой же главе дана характеристика обследованных пациентов, представлены критерии их включения, описано проведение операции коронарного шунтирования с оценкой отдаленных результатов хирургического вмешательства, а также получение фрагментов артериальной стенки для проведения макроскопического описания, гистологического и иммуноферментного анализа.

Глава, посвященная описанию результатов исследования, состоит из нескольких разделов. В разделе 3.1 представлена сравнительная

характеристика пациентов, в том числе с наличием и отсутствием нестабильных атеросклеротических бляшек. В разделе 3.2 дана характеристика атеросклеротических бляшек по наличию в них кальцификатов, а также приведены данные по содержанию биомаркеров кальцификации и эндотелиальной дисфункции в гомогенатах бляшек в зависимости от их характеристики. В разделе 3.3 отражены концентрации биомаркеров кальцификации и эндотелиальной дисфункции в крови в зависимости от характеристики бляшек. Раздел 3.4 содержит результаты проспективной части исследования; многофакторный анализ, для которого был использован широкий спектр клинико-антропометрических и биохимических показателей, показал, что к потенциальным маркерам неблагоприятного 5-летнего прогноза после коронарного шунтирования можно отнести возраст, окружность талии и повышенный уровень остеокальцина в крови у мужчин.

Глава «Обсуждение результатов» содержит анализ полученных данных. Следует подчеркнуть глубину данного анализа, тщательное сопоставление с мировыми данными, корректность в интерпретации результатов.

Заключение, выводы и практическая рекомендация лаконичны, написаны профессиональным языком, соответствуют цели и поставленным задачам исследования и отражают суть полученных результатов. Практическая рекомендация конкретна, логично вытекает из результатов, сформулирована корректно.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в диссертационной работе результаты имеют важное значение для науки и практики. Особый интерес представляет собой обнаруженный автором факт того, что вероятность формирования нестабильной бляшки связана со степенью ее кальцификации, а

относительный риск формирования кальцификатов ассоциирован с содержанием в крови остеокальцина. Согласно результатам выполненной работы, концентрация в крови остеокальцина связана с его содержанием в атеросклеротических бляшках и выше у пациентов с кальцифицированными бляшками. Важное практическое значение имеют и данные о том, что у мужчин после операции коронарного шунтирования неблагоприятный 5-летний прогноз связан с возрастом, показателем окружности талии и уровнем в крови остеокальцина.

Уровень внедрения результатов исследования

Полученные в диссертационной работе выводы и материалы используются в «Школах по липидологии» для врачей, в программе клинической ординатуры НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН – терапевтов, кардиологов, липидологов, а также в работе клиники НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН.

Личное участие автора

Маслацов Н.А. принимал участие в разработке научной концепции и дизайна диссертационного исследования. Автором проведен анализ данных литературы и выбраны биохимические маркеры, которые были включены в исследование; разработана проспективная часть исследования, в рамках которой была подготовлена база данных с опорой на протоколы и полученные результаты. Кроме того, был выполнен статистический анализ данных и научное обоснование результатов исследования. Автор лично принимал участие в проведении иммуноферментных исследований. Все научные публикации, содержащие полученные результаты, были написаны и опубликованы совместно с соавторами в журналах, рекомендованных ВАК.

Диссертационное исследование соответствует паспорту искомой специальности 3.1.20. Кардиология.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы Маслацова Н.А. нет. В процессе рассмотрения диссертации возник вопрос, который, однако, не носит принципиального характера, а лишь свидетельствует о целесообразности продолжения анализа полученных результатов и продолжения исследований в этом направлении:

1. Согласно результатам многофакторного анализа, к биомаркерам, статистически значимо ассоциированным с риском неблагоприятного прогноза развития коронарного атеросклероза после операции коронарного шунтирования, относится сниженный уровень триглицеридов – почему в обсуждении этому факту не уделено внимания?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Маслацова Николая Анатольевича «Исследование биохимических факторов кальцификации стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, выполненная под руководством члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Рагино Юлии Игоревны, является завершённой научно-квалификационной работой, которая имеет для развития кардиологии важное теоретическое и практическое значение, так как совокупность разработанных автором теоретических и практических положений содержит новое решение актуальной научно-практической задачи по изучению наиболее значимых биохимических маркеров кальцификации и эндотелиальной дисфункции в крови и атеросклеротических бляшках коронарных артерий.

Представленная диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных

степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции постановления Правительства РФ от 26.10.2023 № 1786), предъявляемых 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:

Доктор биологических наук, профессор,
главный научный сотрудник лаборатории
изучения биохимических маркеров риска
хронических неинфекционных заболеваний
отдела фундаментальных и прикладных
аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ТПМ»
Минздрава России

Метельская В.А.

Подпись доктора биологических наук,
профессора Метельской В.А. заверяю:

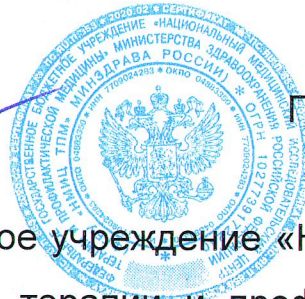
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ТПМ»

Минздрава России,

кандидат медицинских наук

Поддубская Е.А.

02.02.2024



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России)

Адрес: 101990, г. Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3

Тел: 8(495) 623-86-36; e-mail: gnicpm@gnicpm.ru