ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Пархоменко Ольги Михайловны «Клинические и молекулярно-генетические маркеры прогрессирующего атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы диссертационной работы

Механизмы развития сосудистой патологии, включая дисфункцию эндотелия и атеросклероз до настоящего времени не являются полностью расшифрованными. Ключевым, инициирующим событием атерогенеза является накопление холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и других аполипопротеин В (апоВ)-содержащих липопротеинов богатых ХС, в стенке артерий. Дислипидемия – ведущий фактор риска развития и прогрессирования атеросклероза, а пациенты с верифицированным диагнозом ИБС относятся к категории очень высокого риска развития. Таким образом, с одной стороны, очевидна ключевая роль атерогенных липопротеинов низкой и очень низкой плотности, а также конечных продуктов гликирования и циркулирующих провоспалительных цитокинов в развитии атеросклероза. Иными словами нет больше “гипотезы о роли ХС ЛНП”, существует установленный факт, что повышенный уровень ХС ЛНП имеет причинно-следственную связь с ССЗ атеросклеротической этиологии, и что максимально возможное снижение уровней ХС ЛНП и других липопротеинов, содержащих апоВ, приводит к уменьшению сердечно-сосудистой смертности.

С другой стороны такая патогенетическая терапия клинических осложнений атеросклероза (в частности, ишемической болезни сердца и острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу) остается недостаточно эффективной, и болезни системы кровообращения остаются лидирующей причиной смертности во всем мире.

Все современные рекомендации по профилактике ССЗ атеросклеротического генеза в клинической практике, включая Российские, подчеркивают необходимость оценки общего сердечно-сосудистого риска. Соответственно, профилактика ССЗ атеросклеротического генеза ассоциирована с общим сердечно-сосудистым риском: чем выше риск, тем более агрессивным должно быть вмешательство. В пересмотренной шкале стратификации сердечно-сосудистого риска, особенно в части, касающейся пациентов высокого и очень высокого риска, в последнее время, введено понятие категории экстремального риска— клинические ситуации когда можно ожидать максимального благоприятного клинического эффекта на фоне интенсивного снижения уровня ХС ЛНП < 1 ммоль/л.

В то же время, продолжаются поиски новых точек воздействия, новых маркеров тяжести прогредиентного течения атеросклероза. Например, некоторые авторы описывают два варианта течения атеросклероза: спонтанный (классический) и ускоренный, или прогрессирующий. Прогрессирующее течение атеросклероза ассоциировано с трансплантацией сердца, с аортокоронарным шунтированием и чрескожной коронарной ангиопластики. В этих клинических ситуациях прогрессирование атеросклероза наблюдается даже при эффективной коррекции традиционных факторов риска.

Важно отметить, что, несмотря, на единодушие экспертов в отношении холестериновой теории инициации и прогрессирования атеросклероза, продолжается разработка этой проблемы исходя из мультифакториального характера его патогенеза. Современные высокопроизводительные технологии молекулярной биологии позволяют получать новые данные, позволяющие профилировать на молекулярном и клеточном уровне основные процессы характеризующие течение и исходы атеросклероза. Последние данные исследователей позволили сформулировать концепцию резидуального воспалительного риска при атеросклерозе.

На сегодняшний день, неоспоримым фактом стало то, что иммунная система играет одну из решающих ролей на различных стадиях атеросклероза. Клетки врожденного и приобретенного иммунитета являются активными участниками хронического низкоинтенсивного воспаления, которое лежит в основе атеросклеротического процесса. Результаты исследования CANTOS, безусловно, сделали раздел кардиоиммунологии еще большим центром научного интереса. В течение последних десятилетий активно проводились исследования по изучению прогностической значимости показателей клеточного иммунитета при атеросклерозе. Тем не менее, гетерогенность клеток иммунной системы, сложности в моделировании и трансляции результатов опосредуют неоднозначность полученных в результате этих исследований данных.

Последние достижения в области фармакологии позволяют предполагать, что в ближайшее время будет сформирован запрос на новые медицинские технологии фенотипирования воспаления при атеросклерозе, что в дальнейшем, позволит ставить вопросы по разработке таргетной противовоспалительной терапии, особенно, для лиц с экстремально высоким риском осложнений атеросклероза.

В частности, в разработке находятся молекулярно-генетические маркеры воспаления, апоптоза, окисления - потенциально связанные с прогрессирующим атеросклерозом. Изучаемыми среди них являются rs36232792 гена супероксиддисмутазы 1, I/D полиморфизм, rs3834129 гена каспазы 8, I/D полиморфизм, rs3746444 и rs6922269 гена MTHFD1L, которые изучались в различных популяциях, но данные по ним противоречивы.

Важно отметить, что отечественная атеросклеротическая научная школа занимает определённое место в мировой биомедицинской науке, продолжаются фундаментальные, трансляционные и интегративные исследования в области патофизиологии атеросклероза, продолжаются и клинические испытания новых перспективных средств его профилактики и терапии. Настоящая диссертационная работа Пархоменко Ольги Михайловны, является хорошим примером таких исследований, посвящена выявлению механизмов прогрессирующего течения

атеросклероза у больных ИБС и разработке персонифицированного подхода, что объясняет чрезвычайную актуальность выбранной темы исследования.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Пархоменко О.М. выполнена в рамках научно-исследовательской работы научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «федеральный исследовательский центр институт цитологии и генетики сибирского отделения российской академии наук». Направленность работы соответствует стратегии научно-технологического развития Российской Федерации: переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и здоровьесберегающим технологиям, в том числе за счет разработки авторского подхода для определения риска прогрессирующего атеросклероза у больных ИБС.

Научная новизна исследований, положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе впервые представлен авторский способ оценки риска быстропрогрессирующего атеросклероза у больных ИБС, представляющий собой математическую формулу, включающую возраст пациента, наличие стеноза сонных артерий на 50 % и более просвета сосуда хотя бы с одной стороны, наличие или отсутствие ожирения по индексу массы тела, наличие или отсутствие стабильной стенокардии в анамнезе, уровень высокочувствительного С-реактивного протеина и холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови пациента; модель обладает высокой прогностической точностью.

Расширены знания о течении быстропрогрессирующего атеросклероза: установлено, что они имеют худший отдаленный прогноз в сравнении со спонтанным его течением, а наличие стенокардии напряжения любого ФК без хирургического лечения, многососудистого поражения коронарных артерий, уровень высокочувствительного С-реактивного протеина 5 мг/л и выше

повышают риск неблагоприятных годичных исходов; показан значимый прирост сужений коронарных артерий у этих пациентов в течение года.

Впервые доказано, что носительство генотипа DD rs3834129 гена CASP8 у обоих полов, генотипа GG rs6922269 гена MTHFD1L у женщин повышает относительный риск развития прогрессирующего атеросклероза. Для генотипа AA rs3746444 гена MIR499A показана условно протективная роль в отношении развития прогрессирующего атеросклероза в возрасте 55 лет и старше.

Достоверность выводов диссертационной работы подтверждается современными диагностическими методами исследования, корректными методами статистического анализа, позволившими получить достоверные выводы, соответствующие цели, задачам и положениям, выносимым на защиту.

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

Степень обоснованности научных положений, выводов исследования и практических рекомендаций диссертации высокая, что основывается на клиническом материале – 202 пациентах с ишемической болезнью сердца, которым проведена коронарная ангиография, грамотно спланированным дизайном исследования, высоким уровнем методических подходов к диссертационной работе и выбранными современными методами статистического анализа. Протокол исследования зарегистрирован в международной базе Clinicaltrials.gov, Identifier: NCT05492084.

В диссертации корректно определены и сформулированы цель и задачи исследования, а выводы и практические рекомендации логично вытекают из основных положений диссертации, сформулированы четко и представляют научный и практический интерес.

Практические рекомендации, основанные на полученных в работе данных, успешно внедрены в деятельность Регионального сосудистого центра на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» г. Новосибирска, терапевтического и кардиологического отделений клиники Научно-

исследовательского института терапии и профилактической медицины-филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; в научную деятельность лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины-филиала Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»;

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа Пархоменко Ольги Михайловны является научно-квалификационной работой, которая посвящена оценке клинических, лабораторно-инструментальных и генетических маркеров: rs3834129 гена CASP8, rs6922269 гена MTHFD1L и rs3746444 гена MIR499A у больных ишемической болезнью сердца с прогрессирующим и спонтанным течением атеросклероза. Полученные результаты расширяют и дополняют существующие представления о патогенезе, клиническом течении и прогнозе болезни.

Разработанная математическая модель определения риска прогрессирующего атеросклероза у больных ИБС является универсальным средством для практикующих врачей, позволяющим выявлять особую тяжелую категорию больных, требующую более агрессивного лечения и ведения.

Результаты проведенного исследования могут быть использованы для планирования будущих исследовательских работ по изучению механизмов быстрого прогрессирования атеросклероза. Полученные данные могут быть применены для создания новых диагностических мультимаркерных панелей при прогнозировании неблагоприятного течения ишемической болезни сердца.

Публикация результатов и личный вклад автора

Основные результаты диссертационного исследования демонстрировались на научных конференциях и достаточно представлены в научной литературе. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных, 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в

которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Подана заявка № 2022110345 на патент на изобретение, дата приоритета 15.04.2022.

Автор лично принимал участие в планировании исследования; изучении и анализе литературы по теме диссертации; отборе больных острым коронарным синдромом без обструктивного атеросклероза коронарных артерий для включения их в исследование; клинической курации или консультировании пациентов; формировании баз данных, статистической обработке материала и его анализе; написании тезисов, научных статей, оформлении свидетельства о регистрации базы данных Российской Федерации; выступлениях с устными и стендовыми докладами на ведущих российских и международных конгрессах по кардиологии; во внедрении в практику результатов исследований по теме диссертационной работы.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа представлена на 116 страницах машинописного текста, построена по традиционному типу и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Список литературы представлен 29 источниками отечественной и 104 зарубежной литературы. Работа содержит 10 рисунков и 12 таблиц, в должной мере иллюстрирующих данные диссертационного исследования.

Во введении автор обосновывает актуальность и степень разработанности темы исследования, ее научную новизну, теоретическую и практическую значимость. Цель исследования четко сформулирована, поставленные автором задачи корректны для ее достижения. Основные положения, выносимые на защиту, отражают полученные автором новые научные результаты.

В первой главе автор представляет современное представление об этиологии и патогенеза как спонтанного, так и прогрессирующего, или ускоренного атеросклероза, факторах риска его возникновения, отражена роль оперативного вмешательства на коронарных артериях, маркеров воспаления, инфекции, неоангиогенеза, дислипидемии и некоторых других факторов;

довольно большой раздел посвящен молекулярно-генетическим исследованиям по поиску рисковых и условно протективных маркеров прогрессирующего атеросклероза. Автор показывает хорошее владение материалом, освещает современное состояние проблемы по теме своего исследования.

Раздел «Материалы и методы исследования» содержит описание включенных в исследование групп пациентов, а также использованных в диссертации методов клинико-инструментального, лабораторного и статистического анализов полученных результатов. Материалом исследования послужили 202 пациента с ишемической болезнью сердца (100 пациентов в основной группе и 102 пациента в группе контроля), у которых за два года до включения в исследование не было ни одного из вышеописанных сердечно-сосудистых событий, что свидетельствовало об отсутствии быстрого прогрессирования атеросклероза (о спонтанном течении атеросклероза).

Дизайн исследования представлен в виде схемы, что облегчает восприятие. Четко установлены критерии включения и исключения пациентов в исследование. В тексте дается клинико-анамнестическая характеристика обеих групп исследования.

«Результаты исследования» представлены на 27 страницах, где диссертант последовательно описывает полученные данные согласно каждой поставленной задаче. Имеются разделы, посвященные анализу клинических, биохимических и функциональных факторов, влияющих на течение атеросклероза; пошагово описан процесс создания способа предсказания быстрого прогрессирования атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца. В следующих подразделах изложены результаты однолетнего наблюдения у больных ИБС со спонтанным и прогрессирующим атеросклерозом, а также субанализ динамики состояния коронарного русла в течение года по данным селективной коронарной ангиографии у пациентов основной группы, перенесших повторный инфаркт миокарда. Подробно описан анализ полиморфизмов rs36232792 гена SOD1, I/D полиморфизма гена CASP8, rs3746444 и rs6922269. В данной главе представлен клинический случай.

В разделе «Обсуждение результатов» представлено обсуждение результатов, ограничения проведенного исследования. Автор проводит сравнительный анализ полученных данных с результатами отечественным и зарубежных исследований. Замечаний по главе нет.

Выводы и практические рекомендации научно обоснованы, соответствуют цели и задачам исследования. Основы диссертационной работы отражены в автореферате, информация логично структурирована, соответствует задачам исследования, выводами, положениями, выносимыми на защиту. Автореферат полностью отражает основные положения диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. При знакомстве с диссертацией возник ряд вопросов дискуссионного характера:

1. Проводилось ли сравнение носительства генов, ответственных за прогрессирование атеросклероза, с данными европеоидной популяции?
2. Согласно полученным результатам диссертационного исследования было обнаружено значимое различие по частоте генотипа AA rs3746444 гена MIR499A у лиц 55 лет и старше между группой с прогрессирующим атеросклерозом и контролем. Почему точка отсечения по возрасту именно 55 лет?
3. Выявлена ли взаимосвязь между годовыми конечными точками и наличием у женщин в группе с прогрессирующим атеросклерозом генотипа GG полиморфизма rs6922269 гена MTHFD1L?
4. Различались ли показатели липидного спектра у пациентов двух групп через 1 год наблюдения?

Заключение

Диссертация Пархоменко Ольги Михайловны «Клинические и молекулярно-генетические маркеры прогрессирующего атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца», представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи по выявлению клинических и молекулярно-генетических

предикторов прогрессирующего атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца, имеющей важное значение для кардиологии.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, новизне, научной и практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:
Заместитель директора по научной и лечебной работе,
Исполняющий обязанности заведующего отделением неотложной кардиологии
Научно-исследовательского института кардиологии
Федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»,
доктор медицинских наук,
(3.1.20. Кардиология)
доцент Вячеслав Валерьевич Рябов

17.02.2023

Подпись д.м.н., доцента Рябова В.В. подтверждаю,
ученый секретарь Томского НИМЦ
кандидат биологических наук Ирина Юрьевна Хитринская

634012, Томск, ул. Киевская, 111А, 8 (3822) 55-83-60, rvvt@cardio-tomsk.ru

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение своих персональных данных _____В.В. Рябов