

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Кашталапа Василия Васильевича на диссертационную работу Стрюковой Евгении Витальевны на тему «Показатели эндотелиальной дисфункции и факторы гемостаза у пациентов со стабильными и нестабильными атеросклеротическими бляшками», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 Кардиология, медицинские науки

Актуальность

Ишемическая болезнь сердца является заболеванием с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что вносит весомый вклад в структуру смертности, а атеротромботические события остаются одной из ведущих ее причин в мире на протяжении многих лет. Детальное изучение всего течения атеросклеротического процесса от наличия факторов риска и липидного пятна до образования, разрыва и тромбоза нестабильной бляшки является чрезвычайно важным как для раннего выявления пациентов с факторами риска, так и для оценки тяжести течения уже имеющегося заболевания. Вышесказанное подчеркивает актуальность поиска маркеров нестабильности атеросклеротической бляшки. Об актуальности изучения и контроля сердечно-сосудистых заболеваний говорится в «глобальном плане действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними 2013-2020 годы» ВОЗ. Этот план направлен на сокращение числа преждевременных смертей от НИЗ на 25% к 2025 году с помощью девяти глобальных целевых показателей, одно из ключевых мест в данном плане занимают сердечно-сосудистые заболевания.

Симптомы ишемической болезни сердца могут отличаться от человека к человеку, даже если они имеют один и тот же диагноз. Однако, пока у пациентов не случился инфаркт миокарда или внезапная остановка сердца, не всегда явным является наличие нестабильных бляшек в коронарных артериях, которые чаще приводят к неблагоприятным исходам.

Что же касается молодых пациентов, то стратификация их риска часто затруднена в связи с отсутствием традиционных факторов риска ИБС, в таком случае могут быть использованы другие, в том числе генетические маркеры атеросклероза и нестабильности атеросклеротической бляшки. Соответственно, работа Стрюковой Евгении Витальевны посвящена изучению наиболее значимых биохимических маркёров нарушения функции эндотелия, нарушений гемостаза и некоторых полиморфизмов генов, кодирующих эти белки у пациентов с наличием стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях.

Диссертационная работа выполнена в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ НИИТПИМ – филиал ИЦиГ СО РАН и ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Исследование было выполнено в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 0324-2018-0002, бюджетной темы по поддержке биоресурсных коллекций по Государственному заданию № 0324-2017-0048 и при финансовой поддержке Гранта РФФИ № 19-015-00055а.

Новизна исследований и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Автором выполнен комплексный анализ клинических, лабораторных данных пациентов 40-71 года. Проведена оценка маркеров функции эндотелия, показателей гемостаза, с целью выявления их ассоциаций с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у мужчин с коронарным атеросклерозом. Так же проведено исследование по оценке полиморфизмов генов с целью поиска их ассоциаций с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, с концентрациями белков в крови, кодируемых данными генами.

Достоверность и обоснованность результатов, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений и выводов не вызывает сомнений. Исследования проведены в полном соответствии с поставленной целью и задачами диссертации. Полученные результаты обоснованы продуманным дизайном, достаточным фактическим материалом. По результатам работы опубликовано 8 научных работ, 4 из которых рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ и 6 статей 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.

Личный вклад автора

Автором лично проведены биохимические, генетические исследования (под контролем сотрудников лабораторий), статистическая обработка материала, анализ и научная интерпретация полученных результатов. В соавторстве написала и опубликовала все печатные работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, в которых отражены полученные результаты.

Оценка содержания и завершенности диссертации

Диссертационная работа Стрюковой Е.В. является законченным научным трудом. Работа изложена на 116 страницах монописного текста, хорошо иллюстрирована (19 таблиц и 13 рисунков), состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложения. Прилагаемая библиография содержит ссылки на 226 литературных источников, из них 10 отечественных и 216 зарубежных.

Во введении автор обосновывает выбор темы, акцентируя внимание на нарушении функции эндотелия и гемостаза при атеросклерозе и их роль в развитии нестабильности атеросклеротической бляшки при ишемической болезни сердца. Цель сформулирована четко. Три 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 32 страницах текста и посвящен анализу современных тенденции в изучении маркеров функции эндотелия, воспаления и гемостаза при коронарном атеросклерозе и полиморфизмам генов, ответственных за их регуляцию с подобным изложением последних исследований об изменении уровней данных маркеров при различных атеротромботических событиях. Включение в анализ литературы последних лет позволяет достаточно полно оценить современное состояние проблемы и проникнуть в суть научной основы диссертации.

Вторая глава посвящена описанию больных и характеристике методов, использованных в работе. Количество пациентов, включенных в исследование, включает 94 человека.

Третья глава содержит основные результаты исследования. Показано, что у мужчин с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях из показателей, характеризующих нарушение функции эндотелия значительно повышен уровень MCP-1, а из показателей, отражающих нарушения свертывающей системы в плазме крови повышен уровень фактора XII (фактора Хагемана), в сравнении с мужчинами, у которых, согласно гистологическому заключению при анализе материалов образцов интима/медии КА, в коронарных артериях не было нестабильных бляшек. Установлено, что относительный риск наличия в коронарных артериях нестабильных атеросклеротических бляшек связан с повышенным уровнем в крови фактора XII. Впервые показано, что полиморфизмы rs1799889 гена PAI1 и rs6046 гена F7 ассоциированы с относительным риском наличия

нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у мужчин с верифицированным коронарным атеросклерозом.

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

Практическая значимость исследования

Результаты работы позволили заключить, что мужчинам с коронарным атеросклерозом может быть рекомендовано исследование крови на концентрацию фактора XII и МСР-1, а также в рамках комплексного обследования пациентов для выявления групп риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых событий может быть рекомендовано определение полиморфизмов rs1799889 гена PAII и rs6046 гена F7. Полученные данные заслуживают внимания при реализации лечебно-профилактических мероприятий.

Достоинством работы Стрюковой Е.В. является как фундаментальная, так и практическая значимость, и прикладное применение. Хочется отметить глубокую научную проработку темы и качественное представление имеющихся в литературе данных, что позволяет получить полное представление о состоянии изучаемой научной проблемы.

Вместе с тем, в работе имеется ряд замечаний и вопросов, которые хотелось бы обсудить в плане дискуссии и некоторых уточнений:

1. Анализировались и учитывались ли при интерпретации результатов диссертационного исследования данные о принимаемой пациентами терапии (в отношении групп препаратов, доз и достижения целей медикаментозной терапии у пациентов со стабильной ИБС)?
2. Анализировались ли данные традиционных биохимических маркерах и факторах сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИБС мужского пола (значения липидограммы, глюкозы крови, креатинина) и их

связь с найденными маркерами нестабильности атеросклеротических бляшек?

3. Обсуждалось ли возможность использования внутрисосудистого ультразвукового исследования во время коронарографии для первичной верификации наличия нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарном русле у пациентов? Либо из коронарных артерий методом эндартерэктомии извлекались все имеющиеся бляшки с последующей гистологической верификации их нестабильности?
4. Возможно ли использование полученных данных в виде совокупной статистической модели вероятности выявления у пациентов с ИБС мужского пола нестабильных коронарных бляшек? И если это так, то что может быть предложено таким пациентам в качестве мероприятий медикаментозной и немедикаментозной профилактики?
5. Как Вы полагаете, можно ли экстраполировать полученные результаты диссертационного исследования на пациентов с ИБС женского пола? Планируются ли такие исследования?

Высказанные замечания и вопросы не являются критическими, носят дискуссионный характер и не снижают научно-практическую ценность диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Стрюковой Евгении Витальевны «Показатели эндотелиальной дисфункции и факторы гемостаза у пациентов со стабильными и нестабильными атеросклеротическими бляшками», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 кардиология, является значимым научным трудом, на основании результатов которого

сформулированы положения и практические рекомендации, которые можно определить как важное научное направление в кардиологии.

Представленная диссертация по своей актуальности, объему выполненных исследований, новизне полученных данных, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 в редакции Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016г. №995, от 02.08.2016г. №748, от 29.05.2017г. №650, от 28.08.2017г. №1024, от 01.10.2018г. № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор, Стрюкова Евгения Витальевна, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология, медицинские науки.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,

доктор медицинских наук, доцент

Василий Васильевич Кашталап

12.04.2021 г.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Кашталапа В.В. заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт

комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», кандидат медицинских наук

Яна Владимировна Казачек



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КИССЗ). Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д.6. Тел.: 8(3842) 643-308, факс: 8(3842) 643-410.

e-mail: reception@kemcardio.ru

сайт www.kemcardio.ru