

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора

Яхонтова Давыда Александровича

на диссертационную работу *Шрамко Виктории Сергеевны*

«Связь жирных кислот с показателями нарушения липидно-

липопротеинового обмена у мужчин с коронарным атеросклерозом»,

представляемую на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по

специальности **14.01.05** – кардиология

1. Актуальность избранной темы

Кардиоваскулярная патология сохраняет первенство среди причин смерти и инвалидизации населения в большинстве стран мира даже несмотря на существенный прогресс последних лет в сфере ее диагностики и лечения. По данным Американской ассоциации сердца (American Heart Association), совместно с Национальными институтами здравоохранения (National Institutes of Health) в 2017 году общая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире составила 485,6 млн случаев, а число умерших – 17,8 млн. человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире.

Причиной большинства кардиоваскулярных заболеваний является атеросклероз коронарных артерий, однако во многих случаях первые его проявления происходят на субклинической стадии. Атеросклероз – многофакторное заболевание, патогенез которого связан с эндотелиальной дисфункцией, нарушением транспорта липидов в составе липопротеинов плазмы крови, или дислипидемией, ускорением процессов тромбообразования и окисления, развитием воспалительно-деструктивных изменений в коронарных артериях.

Именно поэтому поиск и изучение патогенетически значимых биомаркеров коронарного атеросклероза требует комплексного подхода. Обнаружение наиболее информативных показателей сыворотки крови, ассоциированных с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях является перспективным для совершенствования методов лабораторной диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы, их профилактики и лечения и, в итоге, сохранения здоровья населения.

В связи с вышеизложенным, диссертационное исследование Шрамко В. С. является актуальным и значимым как с научной, так и с практической точки зрения, прежде всего в области фундаментальной и прикладной медицинской науки.

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

Объем проведенных исследований полностью соответствует уровню диссертации на соискание ученой степени кандидата наук. Достоверность результатов и обоснованность научных положений и выводов диссертации базируются на достаточном количестве обследованных лиц, применении современных методов исследования и грамотной математической обработке полученных данных с привлечением современных технологий статистического анализа. Несомненным достоинством работы является использование многофакторного регрессионного анализа.

Корректно спланированный дизайн работы предполагает использование комплексного подхода, в ходе которого подробно проанализирован жирно-кислотный состав крови и изучены биохимические маркеры, что в последующем позволило обнаружить и охарактеризовать их принципиально важные взаимосвязи с нестабильными атеросклеротическими бляшками. В результате получен ценный материал, анализ которого лег в основу сформулированных заключений, положений и выводов диссертации и, таким образом, поставленная в работе цель решена полностью.

В своей работе Шрамко Виктория Сергеевна демонстрирует хорошую подготовку, глубокое владение материалом, подтвержденные уровнем и объемом публикаций. Автором опубликовано 22 научные работы, в том числе 7 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ, 3 статьи в журналах, индексируемых в Web of Science и/или Scopus, которые в полной мере освещают основные положения диссертации. Все статьи опубликованы в журналах соответствующих заявленной специальности.

3. Новизна научных положений, теоретическая и практическая значимость полученных результатов исследования

Научная новизна диссертации Шрамко В. С. определяется тем, что в ходе экспериментально-клинической работы автором определены значимые изменения спектров насыщенных, моно- и полиненасыщенных жирных кислот, биомаркеры активности воспалительного процесса, включая провоспалительные и окислительно-антиоксидантные параметры, показатели дисфункции сосудистого эндотелия, характерные для развития нестабильной атеросклеротической бляшки.

Теоретическое значение работы состоит в выделении наиболее значимых концентраций четырех жирных кислот, ассоциированных с повышенным риском наличия в нестабильных атеросклеротических бляшках. Выявлено, что по сравнению со стабильной бляшкой уровни пальмитиновой, стеариновой, олеиновой и линолевой кислот в сыворотке крови выше. Полученные результаты являются значимыми для фундаментальной науки, поскольку углубляют существующие представления о патогенезе атеросклероза.

Несомненным достоинством исследования является его практическая направленность. Полученные результаты по ассоциации жирных кислот с показателями окислительно-антиоксидантного дисбаланса крови, повышенными концентрациями фосфолипазы А₂, а также показателем эндотелиальной дисфункции – асимметричным диметиларгинином с наличием нестабильных бляшек в коронарных артериях, могут лечь в основу разработки комплексов

биомаркеров для неинвазивного выявления наличия атеросклеротических поражений артериальной стенки, оценки их типа и степени нестабильности бляшек.

4. Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 167 страницах печатного текста, проиллюстрирована 19 рисунками и 10 таблицами. Таблицы и рисунки понятны, легки для восприятия. Структура диссертации соответствует традиционной схеме и требованиям к написанию кандидатских диссертаций. Работа состоит из введения, четырех глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка иллюстративного материала. Список литературы включает 397 источников, в том числе 48 отечественных авторов и 349 зарубежных, 57% из которых относятся к последнему 10-летию.

Во введении раскрывается актуальность научной проблемы, анализируется степень разработанности темы, формулируются цель и задачи исследования, обосновываются научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, степень достоверности.

Литературный обзор написан строгим научным языком, читается легко и с интересом. Достаточное количество отечественных и зарубежных литературных источников, на которые ссылается автор работы, свидетельствует о глубоком анализе изучаемой проблемы.

Вторая глава посвящена описанию используемых материалов и методов исследования. Имеется подробная схема дизайна исследования, правда, вызвавшая один вопрос, который будет задан ниже. Содержится информация об исследуемых пациентах на этапе предварительного и окончательного отбора, критериях включения и исключения. Для количественного и качественного определения состава жирных кислот использовались методы высокоэффективной капиллярной газожидкостной хроматографии. Для

определения биомаркеров был использован широкий спектр современных методов аналитической биохимии и лабораторной диагностики. Особо следует отметить применение гистологического анализа материала, полученного с помощью эндартерэктомии, что позволило провести сравнение жирно-кислотного спектра и биохимических показателей крови у пациентов со стабильными и нестабильными атеросклеротическими бляшками. Использованные методы статистической обработки данных представлены детально и дают полную информацию о ходе исследования.

Глава «Результаты собственных исследований» состоит из пяти подразделов и посвящена изложению полученных фактов, касающихся спектров жирных кислот, патогенетически значимых факторов провоспалительной, окислительно-антиоксидантной активности, эндотелиальной функции, липидного спектра, специфично различающих пациентов с коронарным атеросклерозом и с отсутствием ишемической болезни сердца. Большое внимание уделено изучению ассоциаций между данными показателями. В работе дана характеристика клинических проявлений ишемической болезни сердца у пациентов с коронарным атеросклерозом в зависимости от характера атеросклеротической бляшки и содержания жирно-кислотного спектра крови.

Четвертая глава выполнена в обычном для диссертационных работ стиле и посвящена обсуждению полученных результатов, их обобщению и интерпретации. Следует подчеркнуть глубину анализа полученных данных, их тщательное сопоставление с данными литературы, корректность в интерпретации результатов.

Выводы диссертационной работы полностью соответствуют цели и задачам исследования, обоснованы и базируются на фактическом материале. На основании полученных результатов сформулированы практические рекомендации.

Личный вклад автора в проведение диссертационного исследования достаточен.

5. Уровень внедрения результатов исследования

Результаты исследования внедрены в клиническую практику Клиники «НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН» и ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №2». Полученные данные используются в учебном процессе – в образовательных программах клинической ординатуры «НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН», в программах фундаментальной и клинической аспирантуры «НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН», в «Школах по липидологии» для врачей и на кафедре госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России.

Результаты научно-исследовательской работы были доложены на международных, всероссийских и региональных конференциях: на Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017; Москва, 2018); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы дислипидемий и атеросклероза» (Кемерово, 2017); Конгрессах Европейского общества по атеросклерозу (Прага, 2017; Лиссабон, 2018; Маастрихт, 2019); Конференциях молодых кардиологов (Томск, 2017, 2018); Международном образовательном форуме «Российские дни сердца 2019» (Санкт-Петербург, 2019); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2019), Международном VIII Съезде кардиологов СФО «От первичной профилактики до высоких технологий в кардиологии» (Кемерово, 2019 г.).

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

Вместе с тем, при анализе работы возник ряд уточняющих замечаний и вопросов, которые носят исключительно дискуссионный характер.

Замечания.

1. Термин «Эндотелиально-дисфункциональные показатели» в цели работы на мой взгляд не является стилистически корректным.
2. Задача №5, посвященная клиническим особенностям течения ИБС, не следует из цели работы.

3. Обзор литературы несколько перегружен (38 страниц – более трети работы) и не содержит главы по клинической характеристике больных ИБС со стабильными и нестабильными бляшками, о чем говорится в задачах, научной новизне и положениях, выносимых на защиту.
4. Характеристика контрольной группы, представленная в схеме дизайна, отличается от реальной контрольной группы, представленной в тексте работы.
5. Практическая рекомендация №2 нуждается в конкретизации.
6. Наличие высоких значений показателей оксидативного стресса и снижение показателей антиоксидантной защиты при коронарном атеросклерозе вряд ли являются предметом научной новизны. То же можно сказать о более частом наличии инфаркта миокарда в анамнезе, стенокардии и сердечной недостаточности высокого ФК у больных с нестабильными атеросклеротическими бляшками по сравнению с больными со стабильными бляшками.

Вопросы.

1. Чем можно объяснить большую частоту III ФК стенокардии и высоких функциональных классов ХСН у больных с нестабильной бляшкой при отсутствии значимых различий в частоте ожирения, курения, ДЛП, многососудистого поражения и частоте инфаркта миокарда в анамнезе? Возможна ли здесь связь с концентрацией МНЖК?
2. На каком основании диагностирована гипертоническая болезнь I-II стадии у 5 больных без нестабильных бляшек и у одного больного с нестабильной бляшкой?

Еще раз подчеркиваю, что сделанные замечания не имеют принципиального характера и не уменьшают ценности диссертации, а заданные вопросы имеют целью уточнение отдельных моментов работы и носят дискуссионный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Шрамко Виктории Сергеевны «Связь жирных кислот с показателями нарушения липидно-липопротеинового обмена у мужчин с коронарным атеросклерозом», выполненная под руководством д.м.н., профессора, член-корреспондента РАН Рагино Юлии Игоревны, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных результатов сформулированы теоретические положения и практические разработки, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в рамках актуальной проблемы определения характера и особенностей атеросклеротических бляшек у пациентов с коронарным атеросклерозом в зависимости от нарушений жирно-кислотного спектра крови.

По своей актуальности, научной новизне, степени достоверности и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09. 2013 г. № 842 (в ред. от 01.10.2018 N 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры фармакологии,
клинической фармакологии и
доказательной медицины ФГБОУ ВО
НГМУ Минздрава России



Яхонтов Д. А



ФГБОУ ВО НГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ	
ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ	
Начальник ОК	
« 02 »	06 2020 г.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52.

Телефон: 8(383)- 226-29-71

e-mail: mich99@mail.ru