

ОТЗЫВ

официального оппонента,

доктора медицинских наук Явелова Игоря Семеновича

о диссертации Усовой Елены Ивановны на тему: «Липидомный анализ при остром коронарном синдроме и поиск маркеров развития повторных сердечно-сосудистых событий», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания, вызванные атеросклерозом, включая острый коронарный синдром, вносят существенный вклад в структуру смертности, включая преждевременную смертность. Несмотря на множество проведённых рандомизированных клинических исследований, анализ баз данных и регистров, отражающих повседневную клиническую практику, оптимизация подходов к стратификации риска у пациентов с острым коронарным синдромом остается важнейшей клинической задачей.

Поиск биомаркеров риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий может быть осуществлен с помощью таких современных диагностических инструментов, как омиксные технологии. В частности, использование подходов липидомного анализа позволяет идентифицировать потенциальные биомаркеры риска и оценивать их прогностическую значимость в условиях клинической практики. В настоящее время изучение липидомных профилей рассматривается как один из важнейших инструментов поиска предикторов риска. В ряде опубликованных работ продемонстрирована прогностическая ценность церамидов, как потенциальных биомаркеров риска. В то же время, анализу прогностического потенциала церамидов у пациентов с острым коронарным синдромом в структуре риска развития повторных сердечно-сосудистых событий посвящено ограниченное число исследований. Более того,

опубликованные данные базируются на значениях однократного исследования уровня их концентраций. Для точности оценки риска имеют значение не только концентрации липидных биомаркеров, но и их динамика в ходе проспективного наблюдения.

В этой связи, диссертационное исследование Усовой Е.И., посвященное изучению динамики уровня церамидов у больных с острым коронарным синдромом, а также анализу их ассоциации с риском развития повторных сердечно-сосудистых событий, является актуальным направлением в области персонализированной медицины. Полученные автором результаты представляют интерес для широкого круга научной общественности и имеют практическое значение.

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

В представленной диссертационной работе обоснованность и достоверность полученных результатов определяется высоким качеством планирования и проведения исследования. О валидности полученных данных и корректности сформулированных научных положений и выводов свидетельствуют большой размер объем исследуемой выборки (482 пациента с острым коронарным синдромом, в том числе 110 отобранных из общей выборки для исследования уровня, динамики и прогностической значимости церамидов), использование современных и информативных диагностических методов, длительный проспективный период наблюдения, тщательный и корректный статистический анализ полученных данных, в том числе проведённый анализ выживаемости с помощью метода Каплана-Мейера, выполненный анализ прогностической значимости уровня и динамики церамидов с помощью одно- и многофакторной модели Кокса, а также методов машинного обучения.

Научная и практическая значимость исследования подтверждаются также результатами апробации на Всероссийских и международных конгрессах и конференциях.

Научная новизна, практическая ценность и теоретическая значимость

Научная новизна представленных в работе данных не вызывает сомнений. Отличительной особенностью диссертационного исследования Усовой Е.И. является проведенный анализ изменения уровня концентраций керамидов у пациентов с острым коронарным синдромом, который подчеркивает важность временного фактора в исследовании биомаркеров липидной природы и ценности последовательного изучения значений керамидов в структуре риска развития повторных сердечно-сосудистых событий. Кроме того, в проведенном исследовании получены данные об ассоциации концентраций керамидов Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:0) с типом острого коронарного синдрома, дебютом заболевания, длительностью ангинозного приступа, наличием отягощенного наследственного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям и приемом гиполипидемической терапии. Также, продемонстрирована различная сила корреляционных связей керамидов с высокочувствительным тропонином I и показателями липидного спектра как в период острого состояния, так и в относительно стабильных условиях после выписки из стационара. Исходя из результатов данного исследования улучшено представление о прогностической роли Cer(d18:1/24:0), повышение которого в период острого ишемического события ассоциировано со снижением риска развития повторных сердечно-сосудистых событий. Вместе с тем, благодаря использованию методов машинного обучения выявлено, что вне зависимости от предшествующего приема статинов, пациенты с острым коронарным синдромом с большей вероятностью подвержены наступлению комбинированной конечной точки при увеличении дельты между значением

Cer(d18:1/18:0) через 3 месяца после выписки из стационара и его исходным уровнем.

С практической точки зрения важно, что изучение проводилось при современном инвазивном лечении в ранние сроки острого коронарного синдрома. В проведенном исследовании получены данные о потенциальных «кардиопротективных» свойствах Cer(d18:1/24:0), тем самым расширяя представление о роли данного церамида у пациентов с острым коронарным синдромом. Продемонстрированная прогностическая ценность изучения динамики церамидов в развитии повторных сердечно-сосудистых событий подчеркивает потенциал исследования изменения концентрации Cer(d18:1/18:0) как в ранние сроки заболевания, так и в период стабилизации пациентов.

Апробация работы

По итогам проведенной работы опубликовано 5 научных статей, 3 из них в рецензируемых журналах, включённых в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук» и входящих в базу данных RSCI, 1 статья в издании, входящем во второй квартиль по импакт-фактору JCR Science Edition, JCR Social Sciences Edition.

Материалы диссертационного исследования представлены в виде постеров и докладов в рамках всероссийских и международных конгрессов и конференций.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, а также представлены в рамках дополнительной профессиональной программы повышения квалификации «Современные представления о патомеханизме сосудистого

воспаления и подходах к его терапии» по модулю «Новые биомаркеры для оценки риска прогрессирования атеросклеротического процесса» в рамках реализации работы Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Оценка оформления и содержания

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями, написана ясным литературным языком с корректным и точным применением специальной терминологии, использованием аббревиатур. Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов обследования включённых в исследование пациентов, сравнительного анализа общей выборки пациентов с острым коронарным синдромом и отобранных для исследования уровня и динамики церамидов, данных об уровне концентрации церамидов на различных этапах исследования и их ассоциации с риском развития повторных сердечно-сосудистых событий, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и описания перспектив дальнейшей разработки темы. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 11 рисунками. Указатель литературы содержит 154 источника, в том числе 4 отечественных и 150 зарубежных.

Во введении отражена актуальность работы, определены и чётко сформулированы цель и задачи исследования.

В обзоре литературы подробно проанализированы текущие позиции, касающиеся частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, значении липидного анализа в оценке потенциальных предикторов риска, патогенетической роли церамидов при атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях и их ассоциации с традиционными факторами

риска, а также прогностическом потенциале керамидов в развитии повторных сердечно-сосудистых событий.

Во второй главе диссертационной работы подробно представлен дизайн проведения научного исследования, описаны критерии включения и исключения, дано представление о событиях, регистрируемых как исходы в исследовании. Подробно представлены методы исследования и используемое диагностическое оборудование, а также методика статистической обработки данных.

Третья глава, посвященная результатам исследования, в полной мере раскрывает содержание работы. Детально проанализированы клинико-anamnestические и лабораторно-инструментальные данные исследуемой выборки пациентов с острым коронарным синдромом. Представлена динамика концентраций керамидов. Проведён анализ ассоциаций керамидов с различными параметрами пациентов с острым коронарным синдромом. Подробно описаны результаты прогностической значимости изученных биомаркеров. В ходе обсуждения результатов исследования проведён полный и точный сравнительный анализ полученных результатов с опубликованными данными, что подтверждает высокий уровень и качество анализа полученных данных, детальное владение наиболее актуальными данными мировой литературы в исследуемой области. Наглядность представления материала обеспечивается достаточным количеством информативных таблиц и рисунков.

Выводы диссертационной работы в полной мере отвечают поставленным задачам и соответствуют положениям, выносимым на защиту.

Практические рекомендации убедительно обоснованы результатами анализа полученных данных и представленными в работе доказанными положениями, в полной мере отражают новые, полученные в ходе диссертационного исследования, знания.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации и автореферата нет. В рамках научной дискуссии представляется целесообразным заслушать ответ автора на следующие вопросы:

1. Каким образом были определены сроки забора биообразцов для исследования уровня церамидов?
2. Учитывали ли особенности острого коронарного синдрома при многофакторном анализе для оценки прогностического значения уровня церамидов?
3. В отношении какого числа конечных точек изучалось прогностическое значение церамидов через 3 месяца от начала заболевания?
4. С чем в большей степени связана динамика концентраций церамидов у пациентов с острым коронарным синдромом: проводимой медикаментозной терапией или течением заболевания?

Заключение

Диссертация Усовой Елены Ивановны на тему «Липидомный анализ при остром коронарном синдроме и поиск маркеров развития повторных сердечно-сосудистых событий», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Конради Александры Олеговны, является законченной оригинальной научно-квалификационной работой, в которой сформулирован и обоснован ряд научных положений, содержащих в себе решение актуальной научной задачи по оценке динамики уровня церамидов у больных с острым коронарным синдромом и анализу их ассоциации с риском развития повторных сердечно-сосудистых событий.

По своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости, работа соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением

Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 25.01.2024 года № 62, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а диссертант – Усова Елена Ивановна - достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент

Руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем
тромбоза при неинфекционных заболеваниях
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр
терапии и профилактической медицины»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

д.м.н.

Явелов Игорь Семенович

«30» 10 2024 года

Подпись д.м.н. Явелова И.С. заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России

к.м.н.

Поддубская Елена Александровна

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр терапии и
профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской
Федерации



Адрес: 101000, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр.3

Телефон: +7 (495) 212-07-13

e-mail: gnicpm@gnicpm.ru