

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертацию Останиной Юлии Олеговны
«Мультифокальный атеросклероз и маркеры сосудистого старения у
больных ишемической болезнью сердца различных возрастных групп»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 14.01.05 – кардиология.**

Актуальность темы.

Актуальность избранной темы диссертации Останиной Ю.О. посвящена проблеме современной медицинской науки – исследованию проявлений мультифокального атеросклероза и маркеров сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения различных возрастных групп.

Исследования последних лет, посвященные изучению атеросклероза, все чаще обращены к проблеме острого либо хронического воспаления, увеличивающего риск кардиоваскулярных заболеваний. Однако, достигнутые результаты в области патофизиологии воспаления при кардиоваскулярной патологии, не уменьшают необходимости глубокого понимания подходов к ранней и последующей коррекции как самих заболеваний, так и метаболических нарушений, ассоциированных с ними. К сожалению, многие аспекты, определяющие риск ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы, не нашли отражения в соответствующих алгоритмах диагностики и лечения. На этом, в частности, базируется интерес к определению артериальной жесткости, как раннему доклиническому маркеру атеросклероза, что легло в основу формирования концепции синдрома раннего сосудистого старения (CPCC) (early vascular ageing, EVA-Syndrome) в 2008 г. Суть EVA-синдрома отражает понимание эффекта старения сосудистого дерева и его влияния на функциональное состояние сосудов, в первую очередь артерий. Артериальная жесткость может определяться как прямыми, так и непрямыми методами, которые коррелируют друг с другом, хотя «золотым стандартом» является метод оценки скорости

распространения пульсовой волны. К непрямым (лабораторным) методам определения артериальной жесткости относится оценка уровня матричной металлопротеиназы-9 (ММР-9). Одним из механизмов повышения жесткости артерий на фоне увеличения концентрации ММР-9 является способность последней вызывать деградацию эластина – основного компонента, отвечающего за эластичность сосудистой стенки. В настоящее время имеются доказательства взаимосвязи жесткости аорты с уровнем ММР-9 при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности. Поскольку старение сосудов в молодом и среднем возрасте является отражением генерализованного биологического старения, важно определение и других маркеров раннего старения, одним из которых является длина теломер. Есть данные о том, что скорость укорочения теломер увеличивается еще до начала клинических проявлений заболевания, что может иметь диагностическое и прогностическое значение, поскольку измерение длины теломер в первые годы жизни может отражать генетическую предрасположенность к ССЗ и должно служить сигналом к своевременному началу профилактических и лечебных мероприятий.

С учетом выше изложенного, диссертационная работа Останиной Ю.О. представляется вполне актуальной.

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

Диссертация оформлена согласно ГОСТ Р 7.0.11- 2011, ее структура отвечает классическим требованиям и включает введение, обзор литературы по изучаемому вопросу, главы «Материалы и методы», «Результаты исследования» и «Обсуждение полученных результатов», заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Последний включает 240 источников, из них 105 работ отечественных и 135 – зарубежных авторов. Таблицы и рисунки в должной мере иллюстрируют представленные данные. Все положения и выводы основаны на фактах,

полученных лично автором. По теме диссертации опубликована 9 научная работа, из них 4 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендуемых для публикаций основных результатов исследования. Результаты проведенных исследований апробированы, широко представлены на научно-практических конференциях разного уровня.

Таким образом, обоснованность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе Останиной Ю.О., сомнений не вызывают.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достаточное количество наблюдений (106 человек), современные методы лабораторной и инструментальной диагностики (определение относительной длины теломер, уровня ММП-9, жесткости сосудистой стенки по средствам определения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса), корректные подходы к формированию групп и статистической обработке данных позволяют не сомневаться в достоверности полученных результатов. Все положения убедительно документированы таблицами и рисунками. Выводы и практические рекомендации конкретны и логически вытекают из результатов проведенного исследования.

В результате исследования автором получены важные как в научном, так и в практическом отношении данные. С использованием многофакторного регрессионного анализа установлены предикторы укорочения относительной длины теломер у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения различных возрастных групп, а также СРСС у больных ИБС молодого и среднего возраста.

Научная новизна исследования заключается в сопоставлении клинических проявлений, характера поражения коронарного и некоронарного сосудистого русла и маркеров системного воспаления у больных стабильной ИБС молодого, среднего и пожилого возраста. Была проведена оценка длины теломер как маркера сосудистого старения у

больных ИБС различных возрастных групп, а также определены и сопоставлены инструментальные и лабораторные маркеры жесткости сосудистой стенки, выявлены взаимосвязи характера поражения сосудистого русла, маркеров системного воспаления, длины теломер и показателей жесткости сосудистой стенки у данных групп больных. На основании интегральной оценки изучаемых параметров определена частота синдрома раннего сосудистого старения у больных стабильной ИБС молодого и среднего возраста и методом регрессионного анализа впервые определены предикторы синдрома раннего сосудистого старения.

Таким образом, достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Останиной Ю.О. сомнений не вызывает.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики.

Значимость полученных автором результатов диссертации для медицинской науки заключается в том, что в ходе проведенной работы обоснована необходимость оценки наличия, степени и локализации атеросклеротического поражения других сосудистых бассейнов у больных ИБС. У лиц молодого возраста с факторами риска ССЗ необходимо проведение мероприятий, направленных на диагностику СРСС, включающие оценку метаболического статуса и определение жесткости сосудистой стенки с оценкой СЛСИ. Наличие признаков СРСС необходимо расценивать в качестве вероятного маркера ранней ИБС и других проявлений системного атеросклероза.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Совокупность полученных результатов исследования Останиной Ю.О. может явиться теоретической основой для дальнейшего изучения СРСС. Предложенные критерии диагностики СРСС у больных ИБС молодого и среднего возраста могут использоваться врачами практического

здравоохранения.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность.

Диссертационная работа Останиной Ю.О. содержит все разделы: введение, обзор литературы, главы собственного исследования, включающие главу «Материал и методы исследования», главы с описанием результатов собственных исследований, «Обсуждение полученных результатов», выводы, практические рекомендации, список сокращенных терминов, список литературы.

Во введении обозначена актуальность изучаемой проблемы, корректно сформулированы цель и задачи исследования. Выделены научная новизна и практическая значимость.

Первая глава представляет собой обзор и качественный анализ сведений литературы по проблематике мультифокального атеросклероза, а именно клинические и диагностические особенности атеросклеротического поражения в зависимости от локализации и возраста. Проанализированы современные литературные данные по проблеме СРСС, особенностям его патогенеза и диагностики.

Во второй главе, посвященной материалам и методам исследования, автор подробно описывает общую характеристику пациентов, разделенных на две группы в зависимости от возраста – до 59 лет и от 60 до 74 лет. Исследование проведено на достаточном количестве пациентов ($n=106$). Подробно описываются современные методы проведенных клинко-инструментальных и лабораторных исследований на этапе госпитального наблюдения, включая методы диагностики атеросклеротических поражения брахиоцефальных сосудов, определения сосудистой жесткости и относительной длины теломер. Статистическая обработка полученного материала осуществлялась в программе Rstudio (version 0.99.879 – © 2009-2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844-448-121, info@rstudio.com) на языке R (R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing,

Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>). Статистические методы, примененные автором при обработке результатов, выбраны корректно и являются современными и общепринятыми в подобного рода медицинских исследованиях.

Глава 3 и 4, посвященные изложению собственных результатов и их обсуждению, хорошо иллюстрированы, изложены последовательно, дают наглядное представление об объеме выполненных исследований, подходам к их анализу и свидетельствуют об умении автора критически оценивать и интерпретировать полученные данные. Важным достоинством работы являются выделенные на основании анализа литературы и результатов собственного исследования критерии СРСС для диагностики его у больных ИБС молодого и среднего возраста.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

В диссертационной работе 4 вывода, основанных на объективных данных, полученных лично автором, хорошо сформулированных и достоверных. Не вызывает сомнения современная статистическая обработка полученных результатов и использование современных методов исследования.

Содержание автореферата соответствует материалам, представленным в диссертации, а основные результаты позволяют сделать обоснованные выводы, отражающие суть проведенного исследования. Результаты исследования доложены на конференциях разного уровня.

Принципиальных замечаний к работе нет.

На фоне общего положительного впечатления, при детальном знакомстве с работой возникли некоторые вопросы к соискателю:

1. В чем, на Ваш взгляд, причина отсутствия различий относительной длины теломер у лиц молодого и среднего и пожилого возраста?
2. Различалось ли количество больных ИБС с наличием метаболического синдрома по группам?

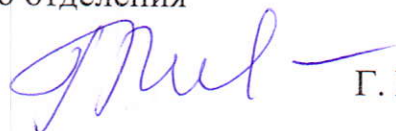
3. Отличался ли характер предшествующего лечения АГ и ИБС в группе с СРСС и без него.

Заключение

Диссертационная работа Останиной Ю.О. «Мультифокальный атеросклероз и маркеры сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца различных возрастных групп», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских работ по специальностям 14.01.05 – кардиология, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача по изучению диагностики мультифокального атеросклероза и синдрома раннего сосудистого старения у больных ИБС разных возрастных групп.

Работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, в редакциях от 21.04.2016 г. № 335; от 02.08.2016 г. № 748, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология.

Заведующая лабораторией
персонализированной медицины,
Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Институт химической биологии и
фундаментальной медицины Сибирского отделения
Российской академии наук
доктор медицинских наук, доцент

 Г. И. Лифшиц

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, 630090 г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8
Телефон: (383)363-01-87
E-mail: gl62@mail.ru



Заверяю:
Уч. секретарь 