

Утверждаю

Директор  
Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Томский национальный  
исследовательский  
медицинский центр  
Российской академии наук»  
доктор биологических наук,  
профессор, академик РАН  
В.А. Степанов



«28» 2024

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Останиной Юлии Олеговны на тему «Фенотипы больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

#### Актуальность исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), и в первую очередь - ишемическая болезнь сердца (ИБС), в настоящее время остаются основными причинами смерти и ранней инвалидизации взрослого населения в России, несмотря на активное развитие как медикаментозных, так и хирургических методов лечения [Шарапова О.В., 2022; Бойцов С.А., 2017]. Среди больных ИБС большой интерес представляет группа пациентов с пограничными стенозами коронарных артерий (КА), который определяется примерно в 35–45 % случаев. При этом отсутствие гемодинамически значимого поражения КА не защищает пациентов от развития инфаркта миокарда [Хоанг Ч.Х., 2019]. До 2018 года к пограничным поражениям относили сужения КА от 50% до 70% по данным коронароангиографии (КАГ), а уже в Рекомендациях по реваскуляризации миокарда ЕОК 2018 г. к пограничным

поражениям стали относить более широкий диапазон сужений – от 40% до 89% [Neumann F.-J., 2019]. Исходя из выраженности коллатерального кровообращения и адаптивных механизмов «ишемического прекондиционирования» пограничные сужения КА могут быть как функционально незначимыми, так и функционально значимыми. По данным руководства ACC/АНА/SCAI 2021 г. по реваскуляризации КА, для определения значимого стеноза и разработки стратегии реваскуляризации используется визуальная оценка тяжести стеноза  $\geq 50\%$  для ствола левой КА и  $\geq 70\%$  для остальных КА. Несмотря на то, что коронароангиография (КАГ) остается «золотым стандартом» диагностики ИБС, она обладает рядом ограничений, главное среди которых – отсутствие данных о гемодинамической тяжести сужений КА. Определение тяжести поражения КА по результатам КАГ является весьма субъективным, поэтому при выявлении пограничных сужений КА определить гемодинамическую и клиническую значимость стенозов позволяют методы верификации ишемии миокарда.

Особый интерес в прогнозировании ухудшения течения ИБС представляет определение стабильности атеросклеротической бляшки (АСБ). Известно, что воспаление играет практически главную роль в развитии эрозии, трещины или надрыва фиброзной покрышки АСБ, что подтверждается значительной ее инфильтрацией воспалительными клетками [Рагино Ю.И., 2019]. Особое место в ряду воспалительных биомаркеров занимают высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), про- и противовоспалительные цитокины, а также деструктивные матриксные металлопротеиназы (ММП) [Liberale L., 2020; Goswami S.K., 2021].

Ожирение представляет собой многофакторное заболевание, в основе которого лежит не только энергетический дисбаланс, но и нейрогуморальные нарушения, а также генетические и эпигенетические факторы [Abiri B., 2022; Gutiérrez-Repiso C., 2021; Hoddy K.K., 2022]. Известно, что эпикардальное ожирение может рассматриваться как визуальный суррогатный маркер коронарного атеросклероза и его выраженности [Чумакова Г.А., 2018]. Отдельного внимания заслуживает сочетание ИБС и сахарного диабета (СД) 2 типа, которое



способствует прогрессированию атеросклероза и ишемии миокарда, усиливая тяжесть сердечно-сосудистой патологии. Принимая во внимание системный характер атеросклеротического процесса, трудно представить пограничные стенозы КА в качестве единственного манифестного проявления заболевания. В литературе представлены многочисленные сведения о мультифокальном атеросклеротическом поражении у больных ИБС, однако до конца не изучена распространенность и выраженность мультифокального атеросклероза (МФА) при различных фенотипах стабильной ИБС с пограничными стенозами КА [Арутюнов А.Г., 2021]. Поскольку атеросклероз является генерализованным процессом, интерес представляет и оценка когнитивной функции у данной когорты больных, поскольку описана тенденция к ее снижению в зависимости от тяжести атеросклероза и продолжительности течения ИБС [Balbaid, N.T. 2020; Liang, X. 2021]. Для оценки прогноза ИБС предложен ряд генетических маркеров, таких как экспрессия отдельных типов микро-рибонуклеиновой кислоты (миР) и длина теломер [Tao L., 2020; Schütte J.P. 2023]. В последние годы появились работы, посвящённые роли миР в прогрессировании коронарного атеросклероза. Оценка длины теломер у больных ИБС рассматривается с позиции синдрома раннего сосудистого старения (СРСС) и может служить ранним диагностическим критерием его выявления. Возможность своевременного прогнозирования СРСС у больных стабильной ИБС, в том числе с ожирением и СД 2 типа, также представляет большой интерес.

На основании вышеизложенного, тема диссертационной работы Останиной Ю.О. является весьма актуальной.

**Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов.**

Работа выполнена на высоком методическом уровне. Достаточное количество наблюдений (459 человек), современные методы диагностики (определение маркеров системного воспаления, экспрессии микро-РНК, относительной длины теломер, уровня ММП-9, толщины эпикардальной жировой ткани, показателей когнитивного статуса, жесткости сосудистой стенки

посредством определения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса и скорости распространения пульсовой волны), корректные подходы к формированию групп не вызывают сомнений в достоверности полученных результатов. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием стандартизированных, воспроизводимых и высокоинформативных методов статистического анализа, в том числе многофакторного регрессионного анализа.

В результате исследования на основании ретроспективного анализа автором впервые выявлены наиболее частые клинические фенотипы стабильной ИБС с пограничными стенозами КА (фенотип стабильной ишемической болезни сердца без сахарного диабета и ожирения, фенотип стабильной ИБС с сахарным диабетом, фенотип стабильной ИБС и метаболически нездоровым фенотипом ожирения). Определены клинические особенности стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и метаболическими нарушениями. Показано, что пациенты стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и СД отличались более высоким уровнем и частотой повышения кардиопротективного интерлейкина-10 и фактора роста эндотелия сосудов, а уровень моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 как одного из основных показателей тяжести атеросклеротического поражения был ниже. Впервые проведена оценка толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) как маркера висцерального ожирения у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА. Выявлено, что ее наиболее высокие значения характерны для фенотипа стабильной ИБС с СД и ИБС с метаболически нездоровым фенотипом ожирения (МНФО), но частота ее увеличения не имела значимых различий между фенотипами. Определены наиболее значимые корреляционные взаимосвязи тЭЖТ и предикторы ее увеличения в зависимости от клинического фенотипа. Впервые проведена оценка выраженности экспрессии отдельных микро-РНК. Наибольший уровень экспрессии микро-РНК-208а, свидетельствующий об активном сердечном ремоделировании, обнаружен в группе больных ИБС с МНФО. Прослежены множественные корреляционные взаимосвязи различных микро-РНК с возрастом дебюта сердечно-сосудистых заболеваний, липидами крови, провоспалительными



цитокинами, показателями жесткости сосудистой стенки, длиной теломер и другими факторами. Показано, что пациенты различных фенотипов значимо не различались по количеству пораженных КА по данным КАГ, а частота МФА была значимо выше у больных с фенотипами ИБС с СД и ИБС с МНФО. Определены значимые предикторы МФА у больных различных фенотипов стабильной ИБС. Проведена оценка психического статуса больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА в зависимости от клинического фенотипа, которая выявила максимальный средний балл депрессии и более частое наличие субклинической депрессии по шкале HADS у пациентов с фенотипом ИБС с СД. Впервые проведена оценка жесткости сосудистой стенки, длины теломер и коэффициента «паспортный/биологический» возраст у пациентов с ИБС и пограничными стенозами КА. Впервые установлено, что частота СРСС встречается значимо чаще среди пациентов с фенотипом ИБС с СД и пограничными стенозами КА. На основании проведенного многофакторного регрессионного анализа предложены персонифицированные алгоритмы прогнозирования СРСС у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА при наиболее часто встречаемых клинических фенотипах.

Представленная работа является законченным научным исследованием, актуальность, научная новизна, практическая значимость которого не вызывает сомнений.

#### **Обоснованность научных положений и выводов.**

Автор достаточно корректно использует известные научные методы обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций. Изучены и критически анализируются данные литературы по вопросам стабильной ИБС с пограничными стенозами КА, а также современные тенденции диагностики СРСС, что подтверждается глубоким изучением и анализом 122 отечественных и 281 зарубежного источников. Получено объективное представление о состоянии изучаемой проблемы, определена цель, задачи и методы исследования. На основании результатов проведенного комплексного поэтапного исследования с применением современных методов диагностики была установлена и

сопоставлена по фенотипам клинико-ангиографическая картина стабильной ИБС с пограничными стенозами КА, включающая в себя биохимические показатели и маркеры системного воспаления, тЭЖТ, экспрессию микро-РНК, частоту МФА. С использованием валидизированных опросников проведена оценка когнитивной функции, оценены маркеры СРСС (показатели сосудистой жесткости, длина теломер), а также его частота в зависимости от клинических фенотипов. Предложены персонифицированные алгоритмы прогнозирования СРСС в зависимости от клинического фенотипа стабильной ИБС с пограничными стенозами КА. Результаты диссертационного исследования основаны на достаточном для получения достоверных результатов и выводов количестве материала. При сборе, обработке и анализе материала были применены современные методы сбора информации, математико-статистические методы обработки и анализа данных. Выводы и научные положения, сделанные автором, аргументированы и корректны.

**Соответствие содержания диссертации паспорту специальности.** Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.20. Кардиология, а именно пункту 3 – «Заболевания коронарных артерий сердца», пункту 6 – «Атеросклероз», пункту 11 – «Генетика (генодиагностика и генотерапия) сердечно-сосудистых заболеваний» и пункту 13 – «Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией».

**Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики.**

Научная и практическая ценность данной работы заключается в определении наиболее частых клинических фенотипов стабильной ИБС с пограничными стенозами КА, выявлению частоты СРСС как одного из ведущих факторов развития ИБС в молодом возрасте и разработке подходов к прогнозированию СРСС в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей метаболической патологии.



### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.**

Совокупность полученных результатов диссертационного исследования Останиной Ю.О. может явиться теоретической основой для дальнейшего изучения фенотипов больных ИБС с пограничными стенозами КА, а также СРСС. Материалы диссертации внедрены в клиническую практику ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» и ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2». Полученные данные используются при обучении студентов и врачей на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины и кафедре факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Публикации.**

По теме диссертации опубликованы 22 научные работы, в том числе 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ и 13 статей в научных журналах и изданиях, включенных 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, из них 5 статей в журналах категории К1 и 8 статей в журналах категории К2, входящих в список изданий, распределенных по категориям К1, К2, К3, в том числе 7 статей в журналах, которые входят в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus и PubMed.

### **Личный вклад соискателя.**

Анализ литературы по теме диссертации, разработка дизайна и организация исследования, сбор первичного материала, его анализ, написание научных статей и диссертации выполнены лично автором.

### **Структура и содержание работы.**

Диссертация изложена на 289 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и списка иллюстративного материала.

Список литературы представлен 403 источниками, из которых 281 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 34 таблиц и 22 рисунков.

### **Соответствие автореферата содержанию диссертации.**

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Принципиальных замечаний к работе нет. На фоне общего положительного впечатления, при детальном знакомстве с работой возникли некоторые вопросы к соискателю:

1. Известно ли, какому количеству пациентов в последующем потребовалось эндоваскулярное вмешательство?
2. С чем связана высокая частота СРСС у больных стабильной ИБС и СД?
3. Выявлена ли (по данным анамнеза) генетическая предрасположенность к развитию СРСС?

### **Заключение**

Диссертация Останиной Юлии Олеговны «Фенотипы больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной проблемы – выявление наиболее характерных клинических фенотипов больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий для своевременного формирования диагностической стратегии ведения данных пациентов, что имеет важное научно – практическое значение для развития медицинской науки и клинической кардиологии.

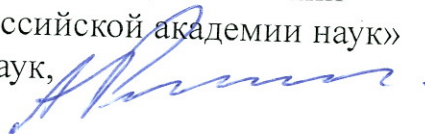
Диссертационная работа Останиной Юлии Олеговны по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует



требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842, ред. от 21.04.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании отделения амбулаторной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ, протокол № 3, от 22.11. 2024 г.

Отзыв составил:  
Заведующий отделением  
амбулаторной кардиологии  
Научно-исследовательского  
института кардиологии – филиала  
Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук»  
доктор медицинских наук,  
профессор



Алексей Николаевич Репин

Подпись Репина Алексея Николаевича заверяю

Ученый секретарь Томского НИМЦ  
Кандидат биологических наук  
Ирина Юрьевна Хитринская



подпись

дата

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»  
634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, д.10,  
тел. +7 (3832) 51-22-28  
e-mail: [center@tnimc.ru](mailto:center@tnimc.ru)