

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.028.02 (Д 208.054.04),
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 23.12.2024 № 52

О присуждении Усовой Елене Ивановне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Липидомный анализ при остром коронарном синдроме и поиск маркеров развития повторных сердечно-сосудистых событий» по специальности 3.1.20. Кардиология принята к защите 21.10.2024 г., протокол № 50 диссертационным советом 21.1.028.02 (Д 208.054.04), созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2, приказ Минобрнауки России №1617/нк от 15.12.2015 (ред. в соответствии с приказом Минобрнауки России о внесении изменений от 26.01.2023 № 54/нк).

Соискатель Усова Елена Ивановна 22 ноября 1994 года рождения.

В 2018 году соискатель окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет».

В 2024 году соискатель окончила аспирантуру при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, освоив программу подготовки научно-

педагогических кадров по направлению подготовки 31.06.01 Клиническая медицина.

Работает специалистом группы мониторинга специализированных региональных программ службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в научно-исследовательской лаборатории технологий прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонифицированной профилактики Научного Центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Конради Александра Олеговна, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, администрация, заместитель генерального директора по научной работе; научно-исследовательский отдел артериальной гипертензии, заведующая; кафедра организации управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования, заведующая.

Официальные оппоненты:

Явелов Игорь Семенович — доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, руководитель;

Нифонтов Евгений Михайлович — доктор медицинских наук, профессор,

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г.Ф. Ланга, профессор кафедры

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург) в своем положительном отзыве, подписанном Сайгановым Сергеем Анатольевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, указала, что диссертационная работа Усовой Е.И. является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для кардиологии — оценена динамика уровня церамидов у пациентов с острым коронарным синдромом и проанализирована ассоциация с риском развития повторных сердечно-сосудистых событий.

Принципиальных замечаний отзывы не содержат.

В отзыве ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации содержится 3 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

В отзыве официального оппонента д.м.н. Явелова И.С. содержится 4 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

В отзыве официального оппонента д.м.н., профессора Нифонтова Е.М. имеется 3 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

Соискатель имеет 27 (227/155) опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 5 (67/55) работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 (40/30) работы. В этих публикациях в полной мере отражены основные и наиболее значимые результаты диссертационного исследования. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, авторском вкладе в эти работы и выходных данных публикаций.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Usova, E.I. Integrative Analysis of Multi-Omics and Genetic Approaches - A New Level in Atherosclerotic Cardiovascular Risk Prediction / E.I. Usova, A.S. Alieva, A.N. Yakovlev [et al.] // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11. – P. 1597.
2. Усова, Е.И. Распространенность и клиническая характеристика фенотипов семейной гиперхолестеринемии у пациентов с острым коронарным синдромом: данные проспективного наблюдательного регистрового исследования пациентов с острым коронарным синдромом (ПРИМА-ОКС) / Е.И. Усова, Л.М. Малишевский, А.С. Алиева [и др.] // *Атеросклероз*. – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 302-316.
3. Усова, Е.И. Роль мультиомиксных технологий и генетического анализа в диагностике и прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний / Е.И. Усова, А.С. Алиева, А.Н. Яковлев [и др.] // *Российский журнал персонализированной медицины*. – 2022. – Том 2, № 1. – С. 6-16.
4. Усова, Е.И. Анализ предикторов риска развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом / Е.И. Усова, Л.М. Малишевский, А.С. Алиева [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2024. – Том 29, № 6. – С. 31-40.
5. Усова, Е.И. Особенности концентраций и динамики церамидов у пациентов с острым коронарным синдромом / Е.И. Усова, Л.М. Малишевский, А.С. Алиева [и др.] // *Трансляционная медицина*. – 2024. – Том 11, № 4. – С. 309-323.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

доктора медицинских наук, профессора, заместителя главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический

кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», заведующего кафедрой пропедевтической терапии с курсом кардиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Дуплякова Дмитрия Викторовича** (г. Самара);
доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой кардиологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Галявича Альберта Сарваровича** (г. Казань).

В отзывах указано, что диссертационная работа Усовой Елены Ивановны является завершённым научно-квалификационным исследованием, в котором сформулированы и обоснованы научные положения, содержащие в себе решение актуальной научной задачи — изучение роли церамидов в крови у пациентов с острым коронарным синдромом в отношении риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высоким уровнем компетентности и большим опытом в области кардиологии, активным их вовлечением в организацию плановой и экстренной помощи, а также наличием научных публикаций по темам, затрагиваемым в диссертационной работе.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная идея, обогащающая подходы к стратификации риска развития повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом, в основе которой лежит новая информация о динамике уровня церамидов Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:0), Cer(d18:1/24:1) и её прогностической значимости;

предложена оригинальная научная гипотеза, которая впервые объединяет данные таргетного липидного анализа и методов машинного обучения с целью совершенствования стратификации риска развития повторных сердечно-сосудистых событий, акцентируя внимание на динамических изменениях концентраций церамидов в качестве дополнительных инструментов

персонализированного управления риском у пациентов с острым коронарным синдромом;

доказана перспективность мониторинга концентрации церамидов Cer(d18:1/24:0) и Cer(d18:1/18:0), как потенциальных биомаркеров риска развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом, позволяющая выявлять больных с неблагоприятным прогнозом.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана гипотеза о различной ассоциации церамидов Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:0) с клиническими параметрами и риском развития повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом, расширяющая показания для углубленной оценки липидомных биомаркеров в данной когорте пациентов;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс инновационных методов оценки концентрации церамидов Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:0), Cer(d18:1/24:1) в плазме крови, осуществлена их клиническая интерпретация. В исследовании применены современные методы диагностики, включая клинические, инструментальные и лабораторные подходы, позволяющие осуществить анализ ассоциации концентраций церамидов с демографическими, анамнестическими и клиническими характеристиками пациентов. Синергия подходов таргетного липидомного анализа, основанного на проведении высокоэффективной жидкостной хроматографии – tandemной масс-спектрометрии, и применения методов машинного обучения позволила сформулировать обоснованные выводы о прогностической значимости уровня Cer(d18:1/24:0) и потенциале изучения динамики концентраций Cer(d18:1/18:0) для улучшения прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

изложены данные о динамике концентраций церамидов Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:0), Cer(d18:1/24:1) в плазме крови у пациентов с острым коронарным синдромом, их ассоциации с клиническими характеристиками и значении для прогнозирования риска повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий;

раскрыты существенные различия ассоциации церамидов с риском развития повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом. Представлены данные о возможной ассоциации более высокого уровня Cer(d18:1/24:0) при поступлении в стационар на снижение вероятности наступления повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом. Продемонстрированы аргументы, обосновывающие ассоциацию церамида Cer(d18:1/18:0) с неблагоприятным прогнозом у пациентов с острым коронарным синдромом вне зависимости от предшествующего приема статинов;

изучены этапы изменений уровня церамидов Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:0), Cer(d18:1/24:1) у пациентов с острым коронарным синдромом, демонстрирующие наиболее высокие концентрации церамидов на момент госпитализации в стационар до проведения коронарной ангиографии с последующим снижением к третьим суткам стационарного лечения и более выраженному снижению к третьему месяцу наблюдения;

изучены ассоциации церамидов Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:0) и Cer(d18:1/24:1) с демографическими, клиничко-анамнестическими и лабораторными параметрами у пациентов с острым коронарным синдромом. Выявлены значимые ассоциации концентраций церамидов 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;

проведена модернизация подходов к оценке риска развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом, которая позволяет существенно улучшить выявление лиц с неблагоприятным прогнозом. Внедрение технологий липидного анализа и эффективных методов прогнозирования на основе машинного обучения способствует совершенствованию персонализированной тактики ведения пациентов с острым коронарным синдромом.

Значение полученных соискателем результатов исследования для

практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены инновационные подходы к прогнозированию риска повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом, основанные на использовании динамики липидных биомаркеров;

создана система практических рекомендаций, обосновывающих необходимость оценки уровня церамидов в качестве дополнительных маркеров при стратификации риска развития повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом, принимая во внимание значение их уровня как в остром периоде заболевания, так и при стабилизации состояния больного;

представлены рекомендации по проведению более детальной оценки уровня церамидов с учетом типа острого коронарного синдрома, дебюта заболевания, длительности болевого синдрома, наследственного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям и приема гиполипидемической терапии;

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты клинического и инструментального обследования получены на достаточном по объему материале исследования – обследовано 482 пациента с острым коронарным синдромом, из числа которых исследование уровня и динамики церамидов проведено среди 110 больных, имеющих три точки забора крови, сопоставимых с общей выборкой по полу, возрасту, традиционным факторам риска, анамнестическому профилю и гиполипидемической терапии. Анализ уровня и динамики церамидов осуществлен при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1260 Infinity с тандемным масс-спектрометрическим детектором Agilent 6460 Triple Quad LC/MS с источником нагреваемой электрораспылительной ионизации и программным обеспечением для управления и обработки данных «MassHunter» (Agilent, США). В диссертационной работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации. Достоверность полученных результатов обеспечена продуманным дизайном исследования и соответствующими методами статистического анализа;

теория построена на проверяемых данных, полученных в ходе анализа клинических данных и обработки полученных результатов при помощи статистического анализа и методов машинного обучения; представленные результаты согласуются с опубликованными данными других авторов по теме диссертационного исследования;

идея базируется на детальном анализе уровня и динамики концентраций церамидов у пациентов с острым коронарным синдромом, изучению их ассоциации с клиническими параметрами и риском развития повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике. Анализ охватывает выводы других исследователей, изучивших аналогичную группу пациентов, и включает в себя статистически подтвержденные факты, которые были подвергнуты тщательному и глубокому анализу;

установлено качественное соответствие полученных данных результатам исследований, представленных в независимых источниках по данной тематике;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации.

Личный вклад соискателя состоит в активном участии во всех этапах работы: сформулированы цель и задачи исследования, разработан дизайн работы, определены её этапы, проведено обследование, включая сбор биообразцов крови пациентов для проведения таргетного липидомного анализа, осуществлен амбулаторный прием пациентов через три месяца после выписки из стационара, выполнено проспективное наблюдение за больными, сформирована база данных, самостоятельно выполнен статистический анализ полученных данных, интерпретированы полученные результаты и сопоставлены с данными литературы, подготовлены публикации по теме диссертационной работы, материалы апробированы на российских и зарубежных конгрессах.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Усова Елена Ивановна полностью ответила на все заданные ей в ходе заседания вопросы.

На заседании 23.12.2024 года диссертационный совет 21.1.028.02 (Д 208.054.04) принял решение присудить Усовой Елене Ивановне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология за решение научной задачи – определение динамики уровня церамидов у больных с острым коронарным синдромом и анализ их ассоциации с риском развития повторных сердечно-сосудистых событий.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 12 докторов наук по специальности 3.1.20 Кардиология, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против - 0, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета
21.1.028.02 (Д 208.054.04)
доктор медицинских наук,
профессор

Моисеева Ольга Михайловна

Ученый секретарь
диссертационного совета
21.1.028.02 (Д 208.054.04)
доктор медицинских наук,
профессор



Недошивин Александр Олегович

23.12.2024