

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника  
Военно-медицинской академии  
по учебной и научной работе  
доктор медицинских наук профессор  
Б.Н. Котив

«26» августа 2021 г.  
рег. № 4/17/773



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Драгановой Анны Сергеевны «Адипоцитокينات (оментин-1, лептин) и микроРНК-27а у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 — кардиология

**Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности**

В России, как и во всем мире, сердечно-сосудистые заболевания и в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются одной из важнейших медико-социальных проблем, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности. В настоящее время несмотря на доступность, малоинвазивность, эффективность и безопасность эндоваскулярного лечения ИБС по-прежнему сохраняется высокая распространенность неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов после данного вмешательства и наиболее часто они отмечаются у больных острым коронарным синдромом без подъема ST (ОКСбпST). Это требует более тщательного анализа причин и механизмов, приводящих к их формированию для разработки профилактических и лечебных мероприятий, и представляет несомненный научный и практический интерес.

ожирения во всем мире как одного из заболеваний, которое может оказывать серьезное негативное влияние на состояние здоровья населения, способствуя развитию различных заболеваний, в том числе ИБС, диктует необходимость более глубокого изучения данной проблемы.

Адипоцитокнины – биологически активные вещества, вырабатываемые жировой тканью – рассматриваются многими исследователями в качестве потенциальных факторов, влияющих на течение и прогрессирование ИБС. Так, в настоящее время, активно изучается роль лептина и оментина-1 в процессах формирования атеросклеротического поражения коронарных артерий и течения различных форм ИБС, в том числе ОКС, однако результаты проведенных исследований неоднозначны. Так же при ОКСбпСТ до конца не уточнены многие особенности влияния данных молекул с различной метаболической активностью в крови и непосредственно в жировой ткани на течение и прогноз данного заболевания.

Нельзя не отметить, что в последние годы уделяется большое внимание изучению генетического регулирования процессов атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы. Исследователями ведется поиск новых генетических и эпигенетических факторов риска ОКС. Среди них молекулы микроРНК, которые рассматриваются как перспективные диагностические маркеры острых ишемических событий, тяжести коронарного атеросклероза и потенциальные предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и исходов. В частности, в ряде работ повышенный уровень микроРНК-27а ассоциировался с неблагоприятным течением ИБС. Вместе с тем, в других исследованиях аналогичных закономерностей выявлено не было.

Таким образом, настоящее диссертационное исследование, посвященное изучению и выявлению наиболее значимых факторов, определяющих прогноз у больных ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство в связи с острым коронарным синдромом без подъема сегмента является, несомненно, актуальным.

## **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В представленной Драгановой А.С. диссертационной работе показано, что при многососудистом поражении коронарного русла независимо от формы ИБС уровень экспрессии микроРНК-27а в крови у пациентов выше, чем при вовлечении в патологический процесс одной или двух коронарных артерий. Автором впервые было установлено пороговое значение уровня микроРНК-27а в сыворотке крови у больных ИБС, при котором повышается риск ОКСбпСТ более чем в 3 раза.

В работе были получены оригинальные данные, свидетельствующие о том, что у больных ОКСбпСТ с различной тяжестью поражения коронарных артерий, а также у обследованных без ИБС уровень тканевого белка оментина-1 и лептина в подкожной жировой ткани не отличается.

Кроме того, автором в диссертационном исследовании установлено, что среди всех изучаемых параметров наиболее значимыми факторами, определяющими неблагоприятный прогноз у больных после стентирования коронарных артерий по поводу ОКСбпСТ, является не только гемодинамически значимый стеноз левой коронарной артерии, но и повышение концентрации лептина в сыворотке крови более или равное 12,71 нг/мл.

## **Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов**

На основании результатов проведенного исследования определены факторы, неблагоприятно влияющие на течение ИБС у больных ОКСбпСТ после чрескожного коронарного вмешательства.

Установлено, что значение концентрации лептина в сыворотке крови у больных, перенесших стентирование коронарных артерий при ОКСбпСТ более или равное 12,71 нг/мл и наличие гемодинамически значимого стеноза левой коронарной артерии ассоциированы с повышением риска

неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, что обосновывает целесообразность определения этого параметра.

Кроме того, в диссертационном исследовании Драгановой А.С. представлены данные о том при уровне экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови более 2,07 УЕЭ увеличивается риск ОКСбпСТ, что позволяет считать обоснованным его определение пациентам с ИБС.

Полученные данные позволяют клиницистам формировать группы повышенного риска неблагоприятного течения ИБС и оптимизировать диспансерное наблюдение этих пациентов с целью своевременной профилактики повторных острых коронарных событий.

Результаты настоящего диссертационного исследования расширяют представления о патогенезе ИБС и обосновывают возможность для применения маркеров неблагоприятного течения заболевания у больных ОКСбпСТ, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Диссертационная работа послужит основой для дальнейших научных исследований в области изучения ИБС и ОКСбпСТ на базе кафедр университетов и научно-исследовательских центров.

### **Структура и содержание работы**

Диссертационная работа написана в традиционной форме. Исследование изложено на 177 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 3 глав с результатами собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений, списка литературы. Диссертация хорошо иллюстрирована 27 таблицами и 14 рисунками. Список литературы включает 275 источников (79 отечественных и 196 иностранных авторов).

Во введении автор отмечает актуальность изучаемой проблемы. Чётко определены и конкретно сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна.

Первая глава посвящена обзору литературы и содержит тщательный анализ отечественных и зарубежных исследований, посвященных оценке влияния широкого спектра факторов, влияющих на течение и прогноз у больных ИБС, в том числе у пациентов с ОКСбпСТ, перенесших эндоваскулярное лечение. Показана актуальность изучения различных предикторов неблагоприятного течения ИБС, в том числе секреторной активности жировой ткани. В обзоре литературы Драгановой А.С. отражены современные представления о патогенетических механизмах действия адипоцитокинов в крови и в жировой ткани с прицельной характеристикой оментина-1 и лептина. Автором представлены современные данные об эпигенетических маркерах течения ИБС – микроРНК – молекулах, регулирующих экспрессию генов, среди которых детально проанализирована микроРНК-27а при различных формах ИБС и других сопутствующих патологиях.

В главе материалы и методы исследования чётко отражены используемые методы исследования, необходимые для решения поставленных задач. Исследование спланировано методически правильно и корректно, что отражено в его дизайне. Методики, используемые в диссертационном исследовании, стандартизированы и лицензированы. В данной главе дается подробная характеристика пациентов с ОКСбпСТ, часть из которых была включена в проспективное наблюдение, а также обследованных из групп сравнения: со стабильным течением ИБС и без данной патологии. Всего автором было обследовано 246 человек. Так же подробно описаны используемые современные методы статистического анализа.

В главе 3, посвященной результатам собственных исследований, автором произведена оценка концентрации оментина-1, лептина, уровня экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови в основной группе пациентов с ОКСбпСТ и в двух группах сравнения. В исследовании было показано, что концентрация оментина-1 в сыворотке крови не отличается у пациентов с ОКСбпСТ и стабильным течением ИБС, но при этом ниже, чем у обследованных без ИБС.

Концентрация лептина в крови только у мужчин со стабильным течением ИБС выше, чем у обследованных без ИБС и самая высокая его концентрация отмечалась у пациентов с ОКСбпST. Драгановой А.С. установлено, что концентрация оментина-1 в крови у пациентов с ИБС при многососудистом поражении коронарного русла ниже, чем при поражении одной или двух коронарных артерий. Вместе с тем концентрация лептина в сыворотке крови у пациентов с ОКСбпST, имеющих различную тяжесть поражения коронарного русла, не отличается. При выполнении статистического анализа были определены наиболее значимые факторы, определяющие уровень исследуемых адипоцитокинов в сыворотке крови. В проведенном исследовании установлено, что уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови у пациентов с ОКСбпST и у пациентов со стабильным течением ИБС выше, чем у обследованных без ИБС. При этом наиболее высокие значения микроРНК-27а определены у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при ОКСбпST. Важным представляются результаты исследования, свидетельствующие о том, что повышенный уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови ассоциируется с увеличением риска возникновения ОКСбпST без подъема сегмента ST у пациентов ИБС.

В главе 4 подробно проанализирован уровень тканевого белка оментина-1 и лептина в подкожной жировой ткани у пациентов с ОКСбпST и у обследованных без ИБС. Автором установлено, что уровень тканевого белка оментина-1 и лептина в подкожной жировой ткани у пациентов с различной тяжестью поражения коронарного русла и у обследованных без ИБС не отличается. При проведении математической обработки выявлены факторы, влияющие на уровень адипоцитокинов (оментина-1 и лептина) в подкожной жировой ткани, а также установлена связь между уровнем лептина в крови и в жировой ткани у пациентов с ОКСбпST.

В главе 5 диссертационного исследования изложены результаты проспективного наблюдения в течение 12 месяцев за пациентами с ОКСбпST,

перенесшими чрескожное коронарное вмешательство, с целью выявления комбинированной конечной точки. С помощью тщательно проведенного статистического анализа, среди всех исследуемых данных были выделены факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом у пациентов ОКСбпСТ: сахарный диабет 2 типа, гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии, неполная реваскуляризация миокарда, а также повышение уровня лептина в крови. С помощью регрессионной модели Кокса создана модель прогнозирования возникновения комбинированной конечной точки у пациентов с ОКСбпСТ, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Наиболее значимым маркером неблагоприятного течения у пациентов с ОКСбпСТ, вошедшим в эту модель, помимо гемодинамически значимого стеноза ствола левой коронарной артерии была концентрация лептина в сыворотке крови более или равная 12,71 нг/мл. В главе также представлены примеры эффективного применения полученной модели в конкретных клинических ситуациях.

Каждая глава завершается кратким заключением, на основании которого формируются итоговые выводы диссертационной работы.

Выводы, практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, полностью вытекают из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам исследования. Результаты и выводы доказаны достаточным количеством обследованных пациентов и подтверждены применением современных статистических методов обработки данных с использованием пакета SPSS.

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Всероссийских и международных конференциях, и конгрессах.

Диссертация четко структурирована, написана хорошим литературным языком.

Автореферат полностью отражает все основные положения диссертации.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.**

Полученные Драгановой А.С. новые теоретические данные могут быть использованы в обучении студентов медицинских вузов, врачей – ординаторов по специальности «терапия», «кардиология». Практические результаты диссертационного исследования могут быть внедрены в работу врачей-терапевтов, кардиологов, врачей общей практики. Основные результаты исследования внедрены в научную работу лаборатории ИБС научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, в учебный процесс кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России и в клиническую работу центра ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Материалы диссертации рекомендуется использовать в работе отделений рентгенэндоваскулярного лечения пациентов с острым коронарным синдромом, кардиологов, осуществляющих пред- и послеоперационное наблюдение за пациентами, перенесшими чрескожное коронарное вмешательство, а также учебных учреждений, занимающихся подготовкой специалистов на курсах первичной переподготовки и повышения квалификации.

**Замечания к работе**

Принципиальных замечаний к рассматриваемой работе нет.

**Заключение**

Диссертация Драгановой Анны Сергеевны «Адипоцитокины (оментин-



1, лептин) и микроРНК-27а у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 — кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной для современной кардиологии научно-практической задачи по определению неблагоприятных прогностических факторов у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.20 — кардиология.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, протокол заседания № 10 от 19 августа 2021 года.

Начальник кафедры военно-морской терапии  
доктор медицинских наук, профессор



Черкашин Дмитрий Викторович