

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора

Нифонтова Евгения Михайловича

на диссертационную работу 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

Очевидные успехи в лечении пациентов с острым коронарным синдромом, связанные с внедрением высокоэффективных диагностических и лечебных технологий, не уменьшили актуальности исследований, направленных на совершенствование алгоритмов оказания помощи этой группе пациентов, которая подвержена высокому риску развития повторных сердечно-сосудистых событий. Совершенно очевидна потребность определения индикаторов высокого риска осложнений острого коронарного синдрома в ближайшие и отдаленные сроки после его развития. Применение современных диагностических инструментов, в частности, омиксных технологий, расширяет возможности выявления потенциальных биомаркеров прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Липидомный анализ представляет собой инновационный подход, который позволяет детально исследовать особенности липидного статуса на молекулярном уровне, что может дать импульс к развитию принципиально нового направления в отношении оценки риска развития повторных сердечно-сосудистых событий.

В последние годы среди работ, посвященных поиску потенциальных предикторов риска, вызывают интерес исследования, посвященные церамидам, которые продемонстрировали определенную прогностическую ценность при сердечно-сосудистой патологии, что имеет значение для выбора тактики ведения пациентов. Однако количество исследований, посвящённых их роли в контексте острого коронарного синдрома, остаётся ограниченным, что требует дальнейших исследований. Помимо этого, несмотря на известный прогностический потенциал

изучения уровня церамидов, остается неисследованным значение динамики концентраций в процессе проспективного наблюдения. Это представляется особенно актуальным для точной оценки рисков развития повторных сердечно-сосудистых событий.

Результаты исследований, полученные при изучении липидомных профилей у пациентов с острым коронарным синдромом, могут оказать существенное влияние не только на развитие новых научных направлений, но и иметь значение для клинической практики, открывая новые возможности в области прогнозирования сердечно-сосудистых рисков и разработки более точных и эффективных шкал стратификации риска. Персонализированное прогнозирование рисков на основе липидомного анализа в комбинации с методами машинного обучения позволит формировать когорты пациентов, подверженных ранее неидентифицированному высокому риску развития повторных сердечно-сосудистых событий. Исходя из этого, диссертационное исследование Усовой Елены Ивановны «Липидомный анализ при остром коронарном синдроме и поиск маркеров развития повторных сердечно-сосудистых событий» представляется актуальным как с научной, так и с практической точки зрения.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационное исследование характеризуется высоким методологическим уровнем с применением современных актуальных методов исследования и обработки полученных данных. Исследование характеризуется продуманным и корректным дизайном, четко сформулированными целью и задачами исследования, критериями включения и исключения из исследования, использованием современных методов статистического анализа полученных данных, что определяет обоснованность и достоверность заключения, выводов и положений, выносимых на защиту.

Результаты, полученные в данном диссертационном исследовании, прежде всего, следует рассматривать как предпосылку для будущих экспериментальных и клинических исследований в области профилактики кардиоваскулярных осложнений после перенесенного острого коронарного синдрома.

Научная новизна и практическая значимость настоящего исследования подтверждены результатами его апробации на Всероссийских и международных конгрессах и конференциях. Результаты исследования отражены в пяти публикациях, опубликованных в ведущих отечественных и международных научных журналах.

Научная новизна полученных данных, их ценность для науки и практики

Отличительной особенностью диссертационного исследования Усовой Е.И. является подход, включающий не только изучение ассоциаций между концентрациями церамидов Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:0) и Cer(d18:1/24:1) с демографическими, клиническими и лабораторными характеристиками пациентов с острым коронарным синдромом, но и проведение последовательного мониторинга уровней данных церамидов. Особое внимание уделено их прогностической значимости, что позволяет более точно оценивать риск неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом.

Основное научное достижение исследования заключается в изучении динамики уровней церамидов у пациентов с острым коронарным синдромом, результаты которого акцентируют внимание на значимости временного аспекта в исследовании липидных биомаркеров. Подчёркивается важность изучения уровня и динамики концентраций церамидов для оценки риска повторных сердечно-сосудистых событий. В работе выявлена ассоциация церамидов Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:0) с клиническими характеристиками заболевания, такими как тип острого коронарного синдрома, дебют заболевания, длительность болевого синдрома, наличие отягощённого семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям, а также статус гиполипидемической терапии. Представлена ассоциация уровня церамидов с ключевым маркером повреждения миокарда и параметрами липидного профиля в период госпитализации и на амбулаторном этапе наблюдения. Исследование выявило прогностическое значение Cer(d18:1/24:0), повышение которого на этапе острого ишемического события ассоциировано со снижением риска развития повторных сердечно-сосудистых событий. Кроме того, использование подходов машинного обучения

позволило выявить значение различий между уровнем Cer(d18:1/18:0) через 3 месяца после выписки из стационара по сравнению с исходным уровнем для прогнозирования неблагоприятных событий у пациентов с ОКС как у статинаивных пациентов, так и у длительно принимавших гиполипидемические препараты.

Практическая значимость настоящего исследования состоит в представлении эпидемиологических сведений, отражающих частоту и специфику повторных кардиоваскулярных событий в когорте больных с острым коронарным синдромом и обосновании потребности выявления дополнительных предикторов риска. В рамках диссертационного исследования выявлены данные, свидетельствующие о потенциальных позитивных эффектах Cer(d18:1/24:0), что указывает на перспективность исследований этого церамида у пациентов не только при остром коронарном синдроме, но и, по-видимому, при других сердечно-сосудистых заболеваниях. Представленная прогностическая значимость исследования уровня и динамики церамидов в контексте развития повторных сердечно-сосудистых событий акцентирует внимание на перспективности исследования концентрации Cer(d18:1/18:0) как в фазу острой ишемии миокарда, так и в период стабилизации клинического состояния пациентов.

Реализация результатов диссертационного исследования

Результаты диссертационного исследования представлены в пяти статьях, три из них в изданиях, включенных 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, индексируемом в Scopus и Web of Science.

Материалы диссертационного исследования изложены в докладах и сообщениях на российских и международных конференциях и конгрессах.

Результаты данного диссертационного исследования были включены в образовательную программу кафедры кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования ФГБУ

«НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Они также были представлены в рамках дополнительной профессиональной программы повышения квалификации «Современные подходы к патогенезу сосудистого воспаления и его лечению», в частности, в модуле «Новые биомаркеры для оценки риска прогрессирования атеросклероза» Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Оценка содержания и оформления

Диссертация изложена в традиционном стиле на 122 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 таблицами и 11 рисунками.

Объем и содержание диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, обсуждения полученных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель и задачи исследования, подчеркивает его научную новизну и практическую значимость, а также представляет основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы включает в себя сведения о частоте развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, анализ современных и инновационных диагностических инструментов, позволяющих осуществлять поиск потенциальных предикторов риска. Автором подробно представлена информация о роли церамидов в развитии и прогрессировании атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциации уровня церамидов с традиционными факторами риска, а также их прогностическом значении в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Данный раздел демонстрирует глубокое освоение автором имеющейся литературы по данной теме.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования, характеристике использованных статистических методов, соответствующих поставленным задачам.

Третья глава содержит результаты собственных исследований, которые представлены достаточно подробно и наглядно. Результаты исследования изложены четко, последовательно и проиллюстрированы таблицами и рисунками. В данной главе представлен клинико-anamnestический профиль исследуемой выборки пациентов, оценена частота и структура повторных событий, проведен анализ потенциальных предикторов риска. Автором представлен сравнительный профиль пациентов с острым коронарным синдромом и выборки пациентов, у которых проводилось исследование уровня и динамики церамидов. Далее представлены ключевые результаты работы, посвященные изучению изменений уровня концентраций церамидов, их ассоциации с клиническими параметрами, а также оценке прогностической значимости уровня и динамики церамидов. Использование персонифицированных данных и гибкие подходы к использованию методов машинного обучения, основанные на разработке программного кода, позволили получить автором уникальные результаты.

В четвертой главе, посвященной обсуждению полученных результатов, представлен анализ полученных в ходе исследования данных и сопоставление с результатами ранее опубликованных работ. Данная глава написана логично и обоснованно, резюмирует основные положения диссертации, отражая суть настоящего научного исследования.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, научно обоснованы и полностью соответствуют цели, задачам и положениям, выносимым на защиту. Список литературы включает наиболее значимые научные публикации по теме диссертационного исследования.

Автореферат отражает основное содержание диссертации и оформлен в соответствии с требованиями.

Замечания и вопросы

В ходе анализа диссертационной работы принципиальных замечаний не возникло. В порядке дискуссии предлагаю автору ответить на следующие вопросы:

1. Насколько возможна и осуществима интеграция липидного анализа в клиническую практику для более точной стратификации риска у пациентов с острым коронарным синдромом в настоящее время и в обозримом будущем?
2. Может ли липидный анализ выявить новые терапевтические мишени для профилактики повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом?
3. Есть ли убедительные основания считать, что повышение уровня церамидов является самостоятельным патогенетическим фактором клеточного повреждения или лишь индикатором изменений, преимущественно обусловленных другими факторами?

Заключение

Диссертационная работа Усовой Елены Ивановны на тему «Липидный 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 научным руководством доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Конради Александры Олеговны, является самостоятельно выполненным, законченным, научно-квалификационным исследованием, в котором сформулирован и обоснован ряд научных положений, содержащих в себе решение актуальной научной задачи – оценке изменений уровня церамидов у пациентов с острым коронарным синдромом и поиску предикторов риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на основе таргетного липидного анализа.

По актуальности, новизне полученных результатов, объему и качеству проведенного исследования, научной и практической значимости диссертация соответствует требованиям пункта 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 ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Профессор кафедры терапии факультетской с курсом
эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г.Ф. Ланга
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

д.м.н., профессор



Нифонтов Евгений Михайлович

«29» 11 2024 года



Подпись руки заверяю: *Нифонтов Е.М.*
Специалист по кадрам
М.А. Пицелёва
11 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Телефон: 8 (812) 338 78 95

e-mail: info@1spbgmu.ru