

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Хирманова Владимира Николаевича на диссертационное исследование Драгановой Анны Сергеевны на тему: «Адипоцитокины (оментин-1, лептин) и микроРНК-27а у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство», представленное к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология

**Актуальность темы.** Ишемическая болезнь сердца является основной причиной смертности и инвалидности как в России, так и в большинстве других стран мира. Несмотря на определённые успехи в профилактике и лечении этого заболевания на основе коррекции известных факторов риска, а также расширяющиеся возможности оперативного лечения уже сформировавшихся нарушений проходимости коронарных артерий (в том числе с помощью чрескожных вмешательств) заболеваемость, число обострений заболевания, вероятность неблагоприятных исходов всё еще высоки. Требуются новые более эффективные подходы к лечению, что возможно только при глубоком осмыслении патогенеза этого заболевания. Одним из непонятых аспектов ишемической болезни сердца являются связи ишемической болезни сердца и особенно её обострений (острых коронарных синдромов, инфарктов миокарда) с ожирением, нарушениями регуляции метаболизма жировой ткани, а также с сердечно-сосудистым воспалением.

Поэтому диссертационное исследование Драгановой А.С., целью которого было выявить предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство,

несомненно является актуальным.

В качестве предполагаемых предикторов были выбраны аномальные уровни в крови и в жировой ткани адипоцитокинов (провоспалительного лептина и противовоспалительного оментина-1), а также уровень экспрессии микро-РНК-27а, вероятно, выполняющего регуляторную роль по отношению к ряду ключевых для течения ишемической болезни сердца патологических процессов, включая атерогенез и воспаление.

Для достижения поставленной цели потребовалось определить содержание оментина и лептина в подкожной жировой ткани, а также концентрации этих молекул в сыворотке крови у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство по поводу острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST и (для сравнения) у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца, а также у обследованных людей без ишемической болезни сердца. Это позволило сопоставить исследуемые параметры в названных группах пациентов, а также у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергнутых коронарографии и реконструктивным вмешательствам с особенностями поражения коронарных артерий. На последующий анализ возлагалась надежда идентифицировать предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца у больных перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Достоинством диссертационного исследования является высокий методический уровень. Наряду с лабораторно-инструментальными методами, выполненными в соответствии с высоким стандартом, выполнялись специальные исследования - иммуноферментная оценка уровней в крови и жировой ткани лептина и оментина-1, а также ПЦР-анализ уровней экспрессии в крови микроРНК-27а. Надежность выводов обеспечена и репрезентативностью клинического материала. Обследованы 246 пациентов, включая основную группу из 128 больных острым коронарным синдромом без подъема ST

(подавляющая часть которых наблюдалась проспективно в течение 12 месяцев), а также две группы сравнения (больные со стабильным течением ишемической болезни сердца и пациенты без этого заболевания). Дизайн сравнительного анализа рационален, статистический анализ корректен. Все научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации вполне обоснованы.

#### **Научная новизна и значимость полученных результатов.**

Установлен ряд новых научных фактов, вызывающих значительный интерес и представляющих ценность для клинической практики. При многососудистом поражении коронарных артерий, наиболее тяжелой клинко-морфологической форме ишемической болезни сердца, уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови более чем в 2 раза выше, чем при одно- или двухсосудистом поражении. Более того, уровень экспрессии микроРНК-27а, превышающий определенный порог, ассоциирован с резким увеличением риска тяжелого осложнения - острого коронарного синдрома. Установлен также пороговый уровень в крови лептина, при превышении которого становится значимо выше риск рецидива заболевания, в частности возникновения повторного острого коронарного синдрома (инфаркта миокарда). Эти научные данные перспективны для использования в клинической практике - для диагностики и прогнозирования, практические рекомендации по этому поводу сформулированы вполне корректно.

**Оценка структуры и содержание работы.** Диссертационная работа А.С. Драгановой представлена в виде текста, занимающего 177 страниц. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания пациентов и методов исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 275 источников (79 отечественных и 196 иностранных авторов). Диссертация иллюстрирована 27 таблицами, 14 рисунками.

Во введении автором обоснована актуальность выбранной темы, определены цели и задачи исследования, показаны научная и практическая значимость работы, внедрения результатов исследования, личный вклад автора.

В первой главе (обзор литературы) представлены данные литературы, свидетельствующие об актуальности выбранной темы исследования. Убедительно показана необходимость поиска молекулярных маркеров неблагоприятного течения ишемической болезни сердца и обоснован исследовательский интерес к избранным предикторам.

Во второй главе детально представлены материал и методы исследования, дана общая характеристика пациентов, включенных в исследование. Подробно описаны лабораторные и инструментальные методы исследования, а также методы статистической обработки.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, изложены в третьей и четвертой главе. Третья глава посвящена характеристике концентраций оментина и лептина, экспрессии микроРНК-27а в крови у больных ишемической болезнью сердца и в группах сравнения. Описаны следующие важные факты. При ишемической болезни сердца концентрация оментина-1 в крови ниже, чем при отсутствии этого заболевания, причем она особенно низкая при многососудистом поражении коронарного русла. При стабильном течении ишемической болезни сердца у мужчин концентрация лептина в крови выше, чем у обследованных без ишемической болезни, она наиболее высока после острого коронарного синдрома и чрескожного коронарного вмешательства, выполненного по этому поводу.

Уровень экспрессии микроРНК-27а в крови у больных ишемической болезнью сердца выше, чем при отсутствии её; наиболее высокие значения этого показателя выявлены у больных, перенесших острый коронарный синдром, а также при многососудистом поражении коронарного русла.

В следующей (четвёртой) главе представлены данные о содержании двух названных адипоцитокинов в подкожной жировой ткани в тех же группах пациентов. Не выявлено различия в содержании в жировой ткани оментина и лептина при сравнении пациентов с поражением коронарного русла, осложненного возникновением острого коронарного синдрома, и при отсутствии такового. Отмечена связь уровней лептина в жировой ткани и в крови у коронарных больных.

В пятой главе представлены данные проспективного наблюдения за 104-мя из 128-ми больных ишемической болезнью сердца, перенесших вмешательство по поводу острого коронарного синдрома с целью оценки комбинированной конечной точки и факторов, которые могут влиять на характер течения ишемической болезни сердца после перенесенного острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. Комбинированная конечная точка (за которую принимали возникновение нестабильной стенокардии/инфаркта миокарда, тромбоза стента или функционально значимого рестеноза стента, острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, летального исхода) за время проспективного наблюдения отмечена у 37,5% больных, наиболее часто встречалась нестабильная стенокардия (примерно в 2/3 случаев). Содержание оментина-1 и лептина в крови и в жировой ткани, а также уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови не отличались в группах больных с благоприятным и неблагоприятным течением. В то же время была отмечена значимая связь с совокупностью осложнений в отношении ряда изученных показателей. Ими являются 2-ой и 3-ий тертили концентрации лептина в крови, гемодинамически значимый стеноз ствола ЛКА, неполная реваскуляризация миокарда, наличие сахарного диабета 2-го типа. Сформулировано уравнение, позволяющее спрогнозировать возникновение осложнений у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и учитывающее эти факторы риска.

В заключительной главе подведены итоги выполненного исследования, обсуждены полученные результаты и сопоставления с ранее опубликованными данными. Автореферат полностью соответствует диссертации, отражает ее содержание и дает представление об основных положениях работы. 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. Материалы исследования представлены в виде докладов и обсуждены на ряде представительных научных и образовательных форумах в России и за рубежом. Результаты исследования внедрены в работу

исследовательских, клинических и образовательных учреждений.

**Замечания и вопросы к работе.** Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию, выполненному Драгановой Анной Сергеевной, нет. При знакомстве с диссертационным исследованием возникли следующие вопросы:

- В данном исследовании установлен уровень микроРНК-27а в сыворотке крови, превышение которого ассоциировано с высоким риском развития острого коронарного синдрома у больных ишемической болезнью сердца. Как можно интерпретировать причины и следствия этого феномена?

- Почему повышенный уровень микроРНК-27а не был включен в число предикторов неблагоприятного прогноза у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST?

- Чем можно объяснить наличие в проведенном исследовании доказанной связи между уровнем лептина в крови и в подкожной жировой ткани у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, и отсутствие подобной закономерности при сопоставлении уровня оментина-1 в крови и в жировой ткани в этой группе больных?

**Заключение.** Диссертационная работа Драгановой Анны Сергеевны на тему: «Адипоцитокины (оментин-1, лептин) и микроРНК-27а у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство» по специальности 3.1.20 – кардиология, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук Беляевой Ольги Дмитриевны, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, имеющей высокую медико-социальную значимость, в которой содержится решение актуальной задачи, а именно, выявлены новые предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца у больных, перенесших острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, подвергнутых в связи с этим чрескожному коронарному вмешательству.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности

выводов и рекомендаций диссертация Драгановой Анны Сергеевны «Адипоцитокينات (оментин-1, лептин) и микроРНК-27а у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство» полностью соответствует требованиям п. 9-14 «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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.20 – кардиология.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук, профессор,  
Федеральное государственное бюджетное  
учреждение «Всероссийский центр  
экстренной и радиационной медицины  
им. А.М.Никифорова» МЧС России,  
отдел сердечно-сосудистой патологии, заведующий

 Хирманов Владимир Николаевич

Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2  
e-mail: [medicine@nrterm.ru](mailto:medicine@nrterm.ru)  
<https://nrterm.ru>  
Тел: 8 (812) 339-39-39

Подпись доктора медицинских наук В.Н.Хирманова заверяю:

  
09.11.2021г