

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Шишкина Александра Николаевича на диссертационную работу Драгановой Анны Сергеевны «Адипоцитокины (оментин-1, лептин) и микроРНК-27а у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 — кардиология

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельностью

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – широко распространенное заболевание, являющееся одной из основных причин смертности, временной и стойкой утраты трудоспособности во всем мире. Одним из наиболее неблагоприятных вариантов течения ИБС является острый коронарный синдром. Стоит отметить, что острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (ОКСбпST) может быть ассоциирован с более тяжелым прогнозом, поскольку выявляется у больных более старшего возраста с коморбидной патологией и часто является не первой манифестацией основного заболевания. Современной стратегией лечения ИБС, в том числе при остром коронарном синдроме, является применение помимо коррекции факторов риска и медикаментозной терапии хирургических методов лечения, в частности чрескожного коронарного вмешательства, направленного на восстановление нормального кровоснабжения миокарда и улучшение качества жизни больных.

Вместе с тем, даже данная малоинвазивная процедура может сопровождаться ранними и поздними осложнениями, такими как тромбоз и дистальная эмболизация, рестеноз, расслоение (диссекция) артерии, повторные острые коронарные события, острое нарушение мозгового кровообращения и многое другое. При этом не всегда понятны патогенетические механизмы тех или иных неблагоприятных событий и продолжается поиск новых факторов, влияющих на прогноз у больных ИБС,

перенесших чрескожное коронарное вмешательство, в том числе у больных ОКСбпСТ.

Не вызывает сомнения, что на течение ИБС большое влияние может оказывать сопутствующая патология больного. Хорошо известно, что ожирение один из факторов, ассоциированных с широкой распространенностью атеросклероза. Однако механизмы возникновения и прогрессирования атеросклероза при ожирении до конца не ясны и требуют более детального изучения.

В настоящее время жировая ткань рассматривается не только как источник энергии, но и обладает гормональной активностью, так как вырабатывает большое количество биологически активных веществ – адипоцитокинов, как с провоспалительной активностью, так и с противовоспалительным действием. По-прежнему остается открытым вопрос о том, жировая ткань какой локализации в наибольшей степени влияет на концентрацию адипоцитокинов в крови и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у больных ИБС. Большинство исследователей придерживаются позиции, что именно дисбаланс в продукции про- и противовоспалительных адипоцитокинов может играть важную роль в патогенезе ИБС как на фоне ожирения, так и у больных без данной патологии. В проведенном диссертационном исследовании изучалась роль адипоцитокинов с разнонаправленными патогенетическими механизмами действия на течение ИБС у больных ОКСбпСТ, перенесших чрескожное коронарное вмешательство – лептина и оментина-1, не только в сыворотке крови, но и в жировой ткани, что определенно важно, с точки зрения выявления наиболее значимых факторов, определяющих прогноз у больных ИБС. Стоит также отметить, что в меньшей степени в настоящее время изучены аспекты влияния уровней адипоцитокинов непосредственно в жировой ткани, так как это сопряжено с техническими особенностями получения и хранения биоматериала.

Еще одним актуальным направлением в изучении ИБС, которое затронуто в данной диссертационной работе, является оценка роли эпигенетических факторов - микроРНК на течение и прогрессирование атеросклероза коронарных артерий. МикроРНК, активно изучаемые в последнее десятилетие молекулы, являются не только перспективными маркерами различных заболеваний, но и могут служить потенциальными таргетными мишенями в лечении, в том числе кардиологических больных. Известно, что повышение уровня экспрессии микроРНК-27а ассоциировано с дислипидемией и атерогенезом, а также с дестабилизацией атеросклеротических бляшек. Поэтому оценка вклада данной микроРНК в течение и прогноз ИБС несомненно представляет научный интерес.

Таким образом, выявление наиболее значимых предикторов неблагоприятного прогноза у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, безусловно, делает данную работу актуальной, так как может позволить сформировать категории пациентов, требующих более пристального контроля, учащенного мониторинга состояния, коррекции проводимой терапии и междисциплинарного подхода, что поможет снизить риск острых коронарных событий и инвалидизации населения.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практическая значимость работы, достоверность полученных результатов

Научная новизна диссертационной работы Драгановой А.С. не вызывает сомнений. В диссертационной работе были получены данные, которые продемонстрировали негативную роль повышенного уровня экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови, оказываемую на течение ИБС. Так, уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови у больных ИБС ниже при поражении одной или двух коронарных артерий, чем при поражении 3 и более коронарных сосудов. Автор показал, что повышение уровня экспрессии

микроРНК-27а в крови не только ассоциируется с ОКСбпСТ, но и с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий. Более того, удалось установить пороговое значение уровня экспрессии микроРНК-27а в крови, выше которого - более 2,07 УЕЭ повышается риск ОКСбпСТ у больных ИБС. Таким образом установлена необходимость определения уровня микроРНК-27а в сыворотке крови в этой группе пациентов.

В диссертационном исследовании получены новые и интересные, с научной точки зрения, сведения о том, что уровень тканевого белка оментина-1 и лептина в подкожной жировой ткани у больных ОКСбпСТ и у обследованных без ИБС, у пациентов с различной тяжестью поражения коронарных сосудов не отличается. Вместе с тем, выявлена связь между концентрацией лептина в крови и уровнем тканевого белка лептина в подкожной жировой ткани у больных ОКСбпСТ.

В настоящее время остается актуальной проблема поиска и выявления наиболее значимых факторов, определяющих прогноз у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Несомненный вклад в течение ИБС после перенесенного эндоваскулярного лечения вносит исходная степень поражения коронарных артерий, выявленная по результатам коронарографии, в частности наличие гемодинамически значимого поражения ствола левой коронарной артерии. Автором было проведено проспективное наблюдение за больными ОКСбпСТ. В представленной диссертационной работе были получены новые данные о том, что наряду с гемодинамически значимым стенозом левой коронарной артерии, повышение концентрации лептина в крови является одним из наиболее значимых факторов неблагоприятного исхода у больных после перенесенного стентирования при ОКСбпСТ, а также определен его пороговый уровень при котором возрастает относительный риск неблагоприятного прогноза и обоснована целесообразность определения концентрации лептина в сыворотке крови у этих больных.

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Материалы исследования представлены и обсуждены в качестве докладов на международных и российских конгрессах.

Степень обоснованности основных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность основных положений и выводов автора диссертации следует из достаточного по объему материала (246 обследованных), представленного в соответствии с целями и основными задачами исследования, а также применения современных методических подходов к оценке результатов исследования. Группы обследованных больных репрезентативны, имеется основная группа больных - 128 больных ОКСбпСТ, группа сравнения 1-больные с хроническим течением ИБС, а также группа сравнения 2 – обследованные без ИБС. Диссертация основана на всестороннем анализе и системном подходе к изучению проблемы.

Статистическая достоверность полученных результатов подтверждается корректно спланированным дизайном всего исследования и отдельных его этапов, использование адекватных поставленным задачам методов исследования, тщательной статистической обработкой данных, с использованием адекватных и современных математических и специальных статистических методик, в том числе с применением методов регрессионного анализа в различных вариантах, строгой научной логикой при анализе полученных результатов. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы и достоверны.

Структура и содержание работы

Диссертация Драгановой А.С. изложена на 177 страницах машинописного текста и построена по традиционному плану: введение, обзор

литературы, материал и методы исследования, 3 главы результатов собственного исследования, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Список литературы включает 275 источников, из них 79 отечественных и 196 иностранных авторов. Работа содержит 27 таблиц и 14 рисунков, наглядно отражающих представление о фактическом материале.

Основной целью исследования является выявление предикторов неблагоприятного течения ишемической болезни сердца у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Для реализации данной цели автором исследования поставлены четыре задачи, которые в полной мере раскрывают смысл работы.

В 1-й главе, посвященной традиционно обзору современных данных литературы, изложена информация об эпидемиологии ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома, а также основных осложнений, которыми может сопровождаться выполнение чрескожного коронарного вмешательства как на ранних этапах, так и при более длительном наблюдении за пациентами. Подробно описаны современные представления о патогенетических механизмах действия адипоцитокинов у больных со стабильным течением ИБС и при остром коронарном синдроме. Отдельно рассмотрены изучаемые адипоцитокины (оментин-1 и лептин), детально описаны особенности данных адипоцитокинов и механизмы их действия при атеросклерозе, ожирении, сахарном диабете и других заболеваниях. Особое внимание уделено роли жировой ткани, а также содержанию адипоцитокинов не только в крови, но и в жировой ткани, в определении прогноза у больных ИБС. Описана роль новых эпигенетических маркеров, в частности микроРНК-27а, при различном течении ИБС и особенности их функционирования, а также влияния на течение и прогрессирование атеросклероза коронарных артерий.

Во 2-й главе описаны материалы и методы исследования, необходимые для решения поставленных задач, план исследования, указаны критерии включения и невключения, размеры исследуемых групп, используемые

современные методы статистического анализа (логистический регрессионный анализ, регрессия Кокса и другие).

В 3-й главе, посвященной оценке результатов полученных данных, произведен анализ концентрации оментина-1, лептина, уровня экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови в основной группе больных ОКСбпСТ и группах сравнения - у больных с хроническим течением ИБС и у обследованных без ИБС, с учетом гендерных особенностей, а также в более узких подгруппах пациентов с ОКСбпСТ: с различными факторами риска, сопутствующей патологией, особенностями проведенного эндоваскулярного лечения. Автором установлено снижение концентрации оментина-1 и повышение уровня микроРНК-27а в крови у больных ИБС с многососудистым поражением коронарного русла. Показано, что концентрация лептина у мужчин с ИБС выше, чем у обследованных без ИБС, и наибольший уровень лептина в сыворотке крови выявлен у мужчин с ОКСбпСТ, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Методом множественного регрессионного анализа автором была установлена приоритетная роль гендерного фактора и индекса массы тела, а также уровня триглицеридов для лептина, которые в наибольшей степени определяют концентрации оментина-1 и лептина в крови. Кроме того, были получены интересные и новые данные, показывающие, что свой вклад в увеличение риска возникновения ОКСбпСТ у больных ИБС вносит повышение уровня экспрессии микроРНК-27а в крови более 2,07 УЕЭ.

В 4-й главе диссертационной работы проводилась оценка уровня тканевого белка оментина-1 и лептина в подкожной жировой ткани у больных ОКСбпСТ с различной тяжестью атеросклеротического поражения и у обследованных без ИБС: различий в данных группах выявлено не было. Определенный интерес представляют собой данные о выявленной при проведении регрессионного анализа положительной связи между уровнем тканевого белка лептина в подкожной жировой ткани и концентрацией лептина в сыворотке крови. Автором было установлено, что наиболее значимыми факторами, определяющими уровень тканевого белка оментина-1 и лептина в

подкожной жировой ткани является толщина подкожной жировой ткани, а на уровень тканевого белка оментина-1 - индекс НОМА-ИР.

В 5-й главе диссертационного исследования представлены результаты проспективного наблюдения за больными ОКСбпST, перенесшими чрескожное коронарное вмешательство. За 104 больными на протяжении 12 месяцев проводилось наблюдение, которое включало в себя ежемесячные телефонные контакты с больными с целью повышения приверженности больных к лечению и более раннего выявления неблагоприятных исходов. Стоит отметить, что автором были учтены приверженность больных к лечению и достижение ими целевых значений липидного профиля, и, таким образом, данные факторы не повлияли на результаты исследования. В качестве комбинированной конечной точки рассматривались общепринятые неблагоприятные события у больных ИБС: нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда, тромбоз стента или функционально значимый рестеноз стента, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу и летальный исход. С целью определения наиболее значимых неблагоприятных прогностических факторов у ОКСбпST была применена регрессионная модель Кокса, которая дополнительно отражает время до возникновения неблагоприятного исхода, что является несомненным достоинством работы. Математический анализ был проведен в два этапа. Первым этапом рассматривались все потенциальные прогностические факторы независимо друг от друга, в результате данного этапа было установлено, что для неблагоприятного исхода определяющими факторами были повышенная концентрация лептина в крови, гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии, неполная реваскуляризации миокарда и сопутствующая патология в виде сахарного диабета 2 типа. Вторым этапом был проведен множественный анализ, который показал, что наиболее значимыми из выявленных прогностических маркеров являются гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии и концентрация лептина в сыворотке крови более или равная 12,71 нг/мл. Необходимо подчеркнуть, что в конце главы автором представлены четыре

клинических примера с различными комбинациями выявленных предикторов, которые демонстрируют успешное применение полученной модели в реальной клинической практике для оценки риска неблагоприятного прогноза у больных ОКСбпСТ, перенесших чрескожное коронарное вмешательство.

Каждая глава, посвященная результатам собственных исследований, завершается кратким заключением.

В главе, посвященной обсуждению результатов исследования, проводится сравнение данных с результатами других исследований. В основном полученные данные согласуются с результатами других авторов, дополняют их. При появлении противоречий с данными мировой литературы автор делает обоснованные возможные объяснения таким разногласиям.

В заключении подведены итоги работы. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам, научно обоснованы и адекватно отражают содержание работы. На основании полученных данных автор смог разработать практические рекомендации по использованию результатов исследования.

Автореферат диссертации написан в соответствии с требованиями ГОСТ и адекватно отражает ее содержание. Тема диссертационной работы соответствует заявленной научной специальности.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты представленного диссертационного исследования могут быть внедрены как в практическую работу отделений кардиологии, так и в учебный процесс и научную деятельность. Основные научно-практические положения исследования внедрены в работу лаборатории ишемической болезни сердца научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», консультативно-диагностического центра ФГБУ «Национального Медицинского Исследовательского Центра им. В. А.

Алмазова” Минздрава России, 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».

Вопросы и замечания

Диссертация заслуживает положительной оценки. Недостатков принципиального характера в содержании, основных положениях и выводах рассматриваемой работы нет. В работе выявлен ряд отдельных стилистических неточностей, опечаток, неудачных редакционных выражений. При ознакомлении с диссертационным исследованием возникли следующие вопросы:

1. Какие фенотипы метаболического синдрома влияли на неблагоприятное течение ИБС у лиц, перенёсших ЧКВ и была ли связь степени ожирения с уровнем лептинемии?

2. Были ли какие-то особенности экспрессии микро РНК-27а у женщин, перенёсших стентирование при ОКС?

Заданные вопросы ни в коем случае не умаляют достоинство настоящего диссертационного исследования и не влияют на высокую оценку работы. Дизайн научного исследования, материал и методы, использованные в процессе работы над диссертацией, прежде всего, свидетельствуют о значительном опыте диссертанта, что сделало работу интересной и полезной, как для научных исследователей, так и для практических врачей – кардиологов.

Заключение

Диссертация Драгановой Анны Сергеевны «Адипоцитокينات (оментин-1, лептин) и микроРНК-27а у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство»,

выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Беляевой Ольги Дмитриевны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой автором решена актуальная научно-практическая задача – выявлены предикторы неблагоприятного прогноза ишемической болезни сердца у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. По актуальности, научной новизне, обоснованности выводов, рекомендаций и практической значимости диссертационное исследование полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. в ред. Постановления правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 года, №748 от 02.08.2016, №650 от 29.05.2017, №1168 от 01.10.2018, № 426 от 20.03.2021 г., а ее автор Драганова Анна Сергеевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 - «Кардиология».

Официальный оппонент:
заведующий кафедрой факультетской терапии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный университет»
Правительства Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Шишкин А.Н.



Шишкин Александр Николаевич

Заместитель начальника
Управления кадров

Краснова Е.П.
19.10.2021

Данные об авторе отзыва:

Шишкин Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации. Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная 7-9. Телефон: 8(921)6413330. E-mail: a.n.shishkin@spb.ru