



Министерство здравоохранения Российской Федерации  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

"Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова"

Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)

Адрес: Санкт-Петербург, 191015, ул.Кирочная, д.41

ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000, ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679,

КПП 784201001, ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21

Единая телефонная справочная: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,

e-mail: [rectorat@szgmu.ru](mailto:rectorat@szgmu.ru)

[www.szgmu.ru](http://www.szgmu.ru)

### «УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке  
и инновационной деятельности  
федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Северо-Западный государственный  
медицинский университет имени И.И.  
Мечникова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук, профессор



Н.В. Бакулина

« 10 »

11

2024 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Усовой Елены Ивановны на тему: «Липидомный анализ при остром коронарном синдроме и поиск маркеров развития повторных сердечно-сосудистых событий», представленной к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

### Актуальность темы диссертационной работы

Пациенты с острым коронарным синдромом подвержены высокому риску развития повторных сердечно-сосудистых событий. Вклад традиционных факторов риска, в том числе общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, несомненен, однако, принимая во внимание высокое бремя повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом, данные липидные маркеры не в полной мере могут отражать всю сложность измененного липидного метаболизма и это может быть

причиной того, что классические липидные биомаркеры не позволяют выявить значительную часть пациентов с высоким риском развития острых сердечно-сосудистых событий.

Поиск потенциальных биомаркеров риска сопряжен с рядом немаловажных факторов: независим ли изучаемый биомаркер от традиционных факторов риска и является ли прогностически значимым? Применение омиксных технологий, в частности использование липидного анализа позволило выявить, что такие липидные метаболиты, как церамиды плазмы крови, в значительной степени ассоциированы с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исходя из результатов проведенных исследований получено, что риск, обусловленный церамидами, не зависит от возраста, пола, индекса массы тела, курения, артериальной гипертензии, уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, С-реактивного белка и глюкозы плазмы крови. Вместе с тем, проведение таргетного липидного анализа позволило определить, что 3 плазменных церамида (Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:1) и их соотношение с Cer(d18:1/24:0) независимо ассоциированы с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Несмотря на представленный прогностический потенциал церамидов, исследования, направленные на выявление ассоциации церамидов с клиническими параметрами и сердечно-сосудистыми исходами среди пациентов с острым коронарным синдромом, немногочисленны. Кроме того, остается открытым вопрос о значении уровня церамидов как в период острого коронарного события, так и после проведенных лечебных мероприятий.

В этой связи, диссертационная работа Усовой Е.И., посвященная оценке динамики уровня церамидов у пациентов с острым коронарным синдромом и анализу ассоциации церамидов с риском развития повторных сердечно-сосудистых событий, представляет большой интерес как с позиции фундаментальной медицины, так и с точки зрения практического здравоохранения.

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

Представленная диссертационная работа имеет неоспоримую научную новизну, так как по результатам исследования представлена динамика уровня концентраций церамидов у пациентов с острым коронарным синдромом. Продемонстрировано, что наиболее высокие концентрации церамидов Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:0) и Cer(d18:1/24:1) приходятся на момент поступления в стационар до проведения коронарной ангиографии с последующим снижением к третьим суткам стационарного лечения и более выраженному снижению к третьему месяцу наблюдения.

Помимо этого, автором получены данные об ассоциации концентраций Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/24:0) с клиническими параметрами пациентов с острым коронарным синдромом. В частности, выявлены ассоциации с типом острого коронарного синдрома, дебютом заболевания, продолжительностью ангинозного приступа, наличием отягощенного наследственного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям, а также применением гиполипидемической терапии. Эти данные проливают свет на многообразие факторов, влияющих на концентрации липидомных биомаркеров, и подчеркивают важность комплексного подхода к оценке клинико-анамнестических параметров пациентов с острым коронарным синдромом.

Особый интерес представляет прогностический потенциал уровня и динамики церамидов, который представлен в диссертации. По результатам проведенной работы получено, что увеличение уровня Cer(d18:1/24:0) при поступлении в стационар ассоциировано со снижением вероятности наступления повторных сердечно-сосудистых событий. В то же время, увеличение дельты между значением Cer(d18:1/18:0) через 3 месяца после выписки из стационара и его исходным уровнем ассоциировано с неблагоприятным прогнозом у пациентов с острым коронарным синдромом независимо от предшествующего приема статинов.

### **Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики**

Представленная диссертация не только открывает новые возможности для использования церамидов в качестве биомаркеров для прогнозирования риска повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом, но и предоставляет новые фундаментальные данные для дальнейших научных исследований. Работа имеет высокую практическую значимость, так как ее результаты могут быть рассмотрены для внедрения в клиническую практику для более точной стратификации риска и разработки индивидуальных стратегий ведения пациентов, что является ключевым аспектом реализации концепций персонализированной медицины.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность и достоверность полученных результатов, научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. Работа выполнена на высоком методическом уровне, размер исследуемой выборки достаточен. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием современных методов статистического анализа и подходов машинного обучения, данные представлены полно и корректно в численной и графической формах. Основные положения и результаты диссертации отражены в печатных работах и

представлены на российских и международных научно-практических конференциях. Работа является целостной и завершенной, а научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации убедительны и обоснованы.

### **Содержание диссертационной работы и ее оформление**

Текст диссертации изложен на 122 страницах машинописного текста, иллюстрирован 27 таблицами и 11 рисунками. Текст диссертации имеет следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы, включающий 154 источника (4 отечественных, 150 зарубежных).

Во введении обоснована актуальность темы исследования, указаны цель и задачи, научная новизна и научно-практическая значимость, изложены основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе «Обзор литературы» представлены эпидемиологические данные о риске развития повторных сердечно-сосудистых событий после перенесенного острого коронарного синдрома и роли липидного анализа в исследовании потенциальных биомаркеров риска. Автором диссертации подробно представлена патофизиологическая роль церамидов в развитии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, их ассоциации с традиционными факторами риска и прогностическое значение в развитии повторных сердечно-сосудистых событий.

Во второй главе диссертации подробно и четко отражены материалы и методы, представлена общая структура исследования, критерии включения и исключения, изложены использованные методы исследования и статистической обработки данных.

В третьей главе «Результаты исследования» представлена клиничко-анамнестическая характеристика и анализ потенциальных предикторов риска развития повторных сердечно-сосудистых событий в общей выборке пациентов с острым коронарным синдромом. Для анализа уровня концентраций церамидов автором проведен отбор 110 пациентов, которые сопоставимы по клиническим и анамнестическим характеристикам с общей выборкой пациентов. Автором диссертации продемонстрирован подробный клинический профиль пациентов, представлен уровень концентраций церамидов при поступлении в стационар, в период стационарного лечения и после выписки из стационара, приведен анализ ассоциаций концентраций церамидов с демографическими, клиничко-анамнестическими и лабораторными параметрами. В завершении данной главы продемонстрирован прогностический потенциал уровня и динамики церамидов в развитии повторных сердечно-сосудистых событий.

Четвертая глава содержит подробный анализ и обсуждение полученных результатов. Произведено сопоставление с данными международных

исследований. Выводы диссертации и практические рекомендации логически вытекают из полученных результатов и полностью соответствуют цели и задачам. В них в полной мере отражены все выявленные в работе научные данные.

Автореферат отражает наиболее важные положения диссертации, представляет данные обо всех этапах выполненной работы, содержит в кратком виде всю необходимую информацию, характеризующую полученные результаты, основные положения и выводы диссертации.

### **Внедрение основных результатов исследования и конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные в диссертации результаты внедрены в учебный процесс кафедры кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, а также представлены в рамках дополнительной профессиональной программы повышения квалификации «Современные представления о патомеханизме сосудистого воспаления и подходах к его терапии» по модулю «Новые биомаркеры для оценки риска прогрессирования атеросклеротического процесса» в рамках реализации работы Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Полученные автором результаты и сформулированные выводы могут быть использованы при проведении дальнейших научных исследований в области липидного анализа у пациентов с острым коронарным синдромом, в учебном процессе медицинских высших учебных заведений при повышении квалификации специалистов и при обучении клинических ординаторов по специальности «Кардиология». Практические рекомендации, вытекающие из полученных автором результатов, могут быть рекомендованы к применению в практической деятельности клинико-диагностических лабораторий.

### **Замечания и вопросы по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по представленной диссертационной работе нет. В процессе ознакомления с работой возникли следующие вопросы:

1. Могут ли церамиды являться предикторами дестабилизации и разрыва атеросклеротической бляшки у пациентов с острым коронарным синдромом?
2. Может ли исследование динамики церамидов, в том числе Cer(d18:1/18:0), послужить основанием для коррекции терапии у пациентов с высоким риском развития повторных сердечно-сосудистых событий?
3. Какие клинические преимущества дает использование липидного анализа и подходов машинного обучения для определения стратегии ведения пациентов с острым коронарным синдромом?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Усовой Елены Ивановны на тему: «Липидомный анализ при остром коронарном синдроме и поиск маркеров развития повторных сердечно-сосудистых событий», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, 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.

По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций, диссертация полностью соответствует требованиям Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, протокол №3 от «15» ноября 2024 года.

Заведующий кафедрой госпитальной терапии  
и кардиологии им. М.С. Кушаковского  
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова  
Минздрава России  
Доктор медицинских наук, профессор

Сайганов С.А.

