

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук Денисенко Александра Дорощеевича на диссертационную работу Тюриной Александры Вячеславовны на тему «Влияние атерогенных липопротеидов на прогноз и течение атеросклероза у пациентов с ранней манифестацией ишемической болезни сердца», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 – Кардиология и 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика.**

### **Актуальность темы исследования**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности в мире. Несмотря на очевидные успехи, достигнутые в изучении патогенеза атеросклероза в последние годы, причины и механизмы развития этого одного из самых распространенных заболеваний все еще остаются во многом неясными. Особое место в изучении патогенеза атеросклероза занимает выяснение причин и условий ранней клинической манифестацией этого заболевания. Своевременное выявление и эффективное устранение или ослабление этих патогенетических факторов может предотвратить или замедлить прогрессирования атеросклероза. Это делает исследование А.В. Тюриной, посвященное изучению роли различных факторов риска в возникновении и характере течения атеросклероза у лиц среднего возраста, весьма важным и актуальным. Особую ценность настоящей работе придает практически полное отсутствие литературных данных об особенностях биохимического и иммунологического статуса у лиц с ранней манифестацией ИБС. В настоящее время нет четкого представления о профиле факторов риска развития атеросклероза у таких пациентов, не определена связь исходных показателей липидного спектра, липопротеина(а) [Лп(а)], а также окисленных липопротеинов и показателей клеточного иммунитета с развитием сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ранним возникновением ИБС.

## **Новизна полученных результатов**

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению роли различных факторов риска в возникновении клинических проявлений атеросклероза А.В. Тюриной удалось в своей работе впервые установить, что у пациентов с ранним дебютом ИБС выявлен повышенный уровень Лп(а). Согласно полученным данным, у лиц с высоким уровнем Лп(а) ИБС проявляется на 7 лет раньше, чем у пациентов с сопоставимыми основными факторами риска и уровнем Лп(а) менее 30 мг/дл. Помимо этого, установлено, что независимыми предикторами раннего дебюта ИБС являются такие классические факторы риска развития атеросклероза и его осложнений как высокая концентрация липопротеинов низкой плотности, гипертензия и курение.

При длительном наблюдении за больными с ранней манифестацией ИБС (всего 200 пациентов) была выявлена независимая связь наличия у пациентов низкомолекулярной формы аполипопротеина (а) с развитием инфаркта миокарда. Кроме липидных факторов с риском развития клинических осложнений атеросклероза были связаны также и иммуно-воспалительные показатели, в частности повышение содержания моноцитов в крови и низкий лимфоцитарно-моноцитарный индекс. Особенно опасным в этом отношении была комбинация высокой концентрации Лп(а) и моноцитоза, которая сопровождалась как повышением риска прогрессирования атеросклероза сонных и коронарных артерий, так и возникновения клинических его осложнений.

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

Результаты диссертационной работы Тюриной А.В. вносят существенный вклад в наши представления о механизмах развития атеросклероза и его осложнений. Так весьма важным в этом отношении является установленный в работе факт, что концентрация Лп(а) выше 30 мг/дл является независимым предиктором раннего развития ИБС. Кроме того, важным патогенетическим фактором атерогенеза является низкомолекулярный фенотип аполипопротеина (а), наличие которого у пациента с ранним дебютом ИБС значительно увеличивает риск развития инфаркта миокарда вне зависимости от концентрации Лп(а) и



классических факторов риска атеросклероза.

Важными, хоть и несколько загадочными, являются выявленные в рецензируемой работе данные, что из многих изученных автором иммуно-воспалительных показателей только количество моноцитов в крови и отношение количества лимфоцитов к количеству моноцитов были связаны с риском развития клинических осложнений атеросклероза и прогрессирования атеросклеротических поражений сонных и коронарных артерий у пациентов с ранним дебютом ИБС. Причем особенно сильное влияние на течение заболевания эти показатели оказывали у пациентов с высоким содержанием Лп(а), что обуславливает целесообразность оценки абсолютного содержания моноцитов и уровня лимфоцитарно-моноцитарного индекса у такого рода больных.

Важными в практическом отношении являются обнаруженные А.В. Тюриной доказательства того, что неадекватный контроль артериальной гипертензии (т.е. не достижение целевого уровня артериального давления) ассоциируется с многократным увеличением риска прогрессирования атеросклероза коронарных и сонных артерий.

Не удивительно, что столь значимые результаты проведенного исследования уже внедрены в клиническую практику в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России при ведении пациентов с ранней манифестацией ИБС.

### **Степень обоснованности и достоверности полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Представленные результаты диссертационного исследования основываются на достаточном объеме наблюдений ( $n = 300$ ). Цель работы четко сформулирована в соответствии с гипотезой и степенью разработанности темы. Задачи исследования соответствуют поставленной цели. В диссертационной работе были использованы современные методы клинического, биохимического и иммунологического обследования пациентов, а также статистического анализа полученных результатов. Выбор адекватных целям и задачам исследования методов статистического анализа

обеспечивает надежность и достоверность полученных результатов, которые детально обсуждены. Сформулированные выводы основаны на конкретных данных, представленных в таблицах и рисунках. Анализ фактической информации, полученной в исследовании, послужил основой для сделанных заключений и практических рекомендаций.

### **Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати**

Основные положения диссертации доложены на научно-практических национальных и международных конгрессах и конференциях. По теме диссертации опубликованы 19 печатных работ: 6 статей в журналах, два из которых входят в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ, 4 рецензируются в Scopus, 3 – в Web of Science и РИНЦ, а также 13 тезисов.

### **Личный вклад автора**

Автор исследования проводила отбор пациентов в соответствии с критериями включения и исключения, осуществляла анализ медицинской документации, а также создала базу данных. Автор выполняла статистическую обработку материала, представляла результаты работы в виде публикаций и научных докладов на международных и российских конференциях.

### **Общая характеристика структуры и содержания.**

Диссертационная работа Тюриной А.В. изложена на 163 страницах машинописного текста, построена по общепринятому плану, состоит из введения, обзора научной литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, заключения, приложения и списка литературы, иллюстрирована 22 таблицами и 47 рисунками.

Во введении изложена актуальность выбранной темы, продемонстрирована научная обоснованность проведения данного исследования. Цели и задачи



сформулированы ясно и корректно, задачи логично вытекают из поставленной цели.

«Обзор литературы» представляет актуальную информацию и накопленные данные по теме исследования, в полной мере отражая те аспекты, которые еще требуют внимания и изучения.

В главе "Материалы и методы исследования" детально изложен порядок отбора больных, исчерпывающе изложены инструментальные и лабораторные методы обследования пациентов, а также методики статистического анализа.

В разделе "Результаты" детально изложены полученные данные, таблицы и рисунки дополняют текстовое описание, обеспечивая более полное понимание и интерпретацию данных.

В разделе "Обсуждение" представлен обобщенный анализ полученных данных, а также проведено сравнение результатов текущего исследования с данными из литературных источников.

В заключительной части работы кратко представлены полученные автором сведения. Выводы, вытекающие из проведенного исследования, обоснованы и согласуются с поставленными задачами и целями. Практические рекомендации основываются на полученных результатах и выводах работы.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

Диссертационное исследование соответствует паспортам научных специальностей 3.1.20 — Кардиология и 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов**

Изложенные в работе данные дают основание для оптимизации подхода к оценке риска развития повторных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ранней манифестацией ИБС. В частности, у таких больных необходимо проводить обязательную оценку уровня Лп(а), а также анализировать количество моноцитов и определять лимфоцитарно-моноцитарный индекс. Это позволит более точно определить риска развития сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования атеросклероза в коронарных и сонных артериях.

Учитывая выявленное в данном исследовании значительное увеличение риска развития инфаркта миокарда у пациентов с низкомолекулярной формой апобелка (а), представляется целесообразным включение фенотипирования этого белка в стратегию стратификации риска повторных сердечно-сосудистых осложнений.

Несмотря на множество достоинств в диссертационной работе А.В. Тюриной, необходимо отметить наличие досадной неточности в таблице 5, которая повторяется во всех таблицах этого раздела, касающейся количества пациентов, перенесших сердечно-сосудистые осложнения (таблицы 6, 7, 10, 13). Дело в том, что общее число таких пациентов указывается как 121, тогда как при перечислении типа осложнения таких пациентов 106 (67+14+35). Количество больных без осложнений составляло 79 из общего числа в 200 обследованных пациентов. При этом 65 пациентов перенесли коронарное шунтирование. Если перенесенная операция рассматривается как осложнение течения атеросклероза, то всего пациентов, перенесших осложнение не 121, а 171, а без осложнений - 29. Если же у перенесших шунтирование пациентов были другие осложнения, и они в таблице 5 были учтены дважды или даже трижды, то такие пациенты требуют если не отдельного обсуждения, то хотя бы упоминания.

Это замечание носит скорее технический характер и не снижает важности полученных в работе результатов и высокой оценки рецензируемой диссертации.

### **Заключение**

Диссертация Тюриной Александры Вячеславовны на тему: «Влияние атерогенных липопротеидов на прогноз и течение атеросклероза у пациентов с ранней манифестацией ишемической болезни сердца», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 – Кардиология и 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика, является завершенной оригинальной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение актуальной для современной кардиологии научной задачи – изучение влияния атерогенных липопротеидов, в особенности Лп(а), иммуно-воспалительных процессов и модифицируемых факторов риска на течение




атеросклероза у пациентов с ранней манифестацией ишемической болезни сердца. По актуальности решаемых проблем, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, а также научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций, диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в соответствии с пунктом 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 года (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., №1093 от 10.11.2017г.). Автор диссертации Тюрина Александра Вячеславовна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 – Кардиология и 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика.

#### Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, заведующий лабораторией регуляции липидного обмена отдела биохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»  
(03.00.04 – Биохимия)

Денисенко Александр Дорощеевич



Подпись Денисенко Александра Дорощеевича заверяю

Начальник отдела кадров

Ижбулдина Любовь Юрьевна

«15»



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург,  
ул. Академика Павлова, д. 12; телефон: 8 (812) 234-68-68, e-mail: [iem@iemsppb.ru](mailto:iem@iemsppb.ru),  
сайт: <https://iemsppb.ru>.