



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
КАРДИОЛОГИИ**

(ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России)

ОГРН 1037739144640 ИИН 7731243467
121552, г. Москва, ул. 3-я Черенковская, д. 15А
Тел.: +7(499)140-93-36, факс: +7(495)414-60-31
www.cardioweb.ru, e-mail: info@cardioweb.ru

Исх. № 01/12 от 09.01.2020
на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор ФГБУ "НМИЦ
Кардиологии" Минздрава России,
академик РАН, профессор, д.м.н.,
главный внештатный специалист
кардиолог Минздрава России
Центрального, Уральского,
Сибирского и Дальневосточного
федеральных округов,
академик РАН **С. А. Бойцов**



« 9 » января 2020

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Хрячковой Оксаны Николаевны на тему: «Общие патогенетические механизмы формирования коронарного кальциноза и нарушений минеральной плотности костной ткани при ишемической болезни сердца», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки

Актуальность темы диссертационной работы

Одной из важных проблем современной кардиологии является кальцификация коронарных артерий, включая кальциноз атеросклеротических бляшек, как проявление внескостной кальцификации биологических тканей. Известно, что коронарный кальциноз представляет собой один из первых визуализационных критериев высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции, а при атеросклерозе с клиническими проявлениями развитие кальциноза является важным фактором, ухудшающим течение основного заболевания, усугубляющим проявления глобальной ишемии органов и препятствующим эффективной реваскуляризации артериальных бассейнов.

За последние десятилетия в науке были накоплены многочисленные данные, указывающие на возможную патогенетическую связь между коронарным кальцинозом и нарушением минеральной плотности костной ткани, причем выраженность обоих факторов тесно ассоциируется с формированием и прогрессированием мультифокального атеросклероза. Более того, выдвинута гипотеза о синтропии костной резорбции и кальцификации биологических тканей. Однако, конкретные патофизиологические механизмы такой связи до конца не ясны и остаются предметом научных дискуссий отечественных и зарубежных авторов. Раскрытие этих механизмов крайне важно с точки зрения идентификации мишеней для эффективного воздействия на оба процесса. С позиции фундаментальной значимости и перспектив практического применения в качестве общих биологических факторов, способствующих прогрессированию как атерокальциноза, так и остеопенического синдрома, активно обсуждается роль дефицита витамина D, изменений экспрессии различных катепсинов, высокая активность системного воспаления, а также мужской и женский гипогонадизм.

В связи с этим диссертационная работа Хрячковой О.Н. «Общие патогенетические механизмы формирования коронарного кальциноза и нарушений минеральной плотности костной ткани при ишемической болезни сердца» является, несомненно, актуальной, а решение поставленных в ней задач позволяет определить конкретные молекулярные факторы, способствующие содружественному развитию распространенных и социально значимых патологических процессов, что в свою очередь создает основу для повышения эффективности их профилактики и лечения.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Хрячковой О.Н. «Общие патогенетические механизмы формирования коронарного кальциноза и нарушений минеральной плотности костной ткани при ишемической болезни сердца» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» в рамках государственного задания по фундаментальной теме № 0546-2015-0012 «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири», что в полной мере

соответствует приоритетным направлениям Стратегии научно-технического развития России (переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения).

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

В ходе выполнения диссертационной работы Хрячковой О.Н. «Общие патогенетические механизмы формирования коронарного кальциноза и нарушений минеральной плотности костной ткани при ишемической болезни сердца» получен ряд новых научных результатов.

Так, автором впервые установлено крайне высокое распространение коронарного кальциноза у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) мужского пола (93,7 %), при этом более чем у половины пациентов выявляется тяжелый коронарный кальциноз. Наименьшая выраженность коронарного кальциноза выявлена у пациентов с ИБС и изолированным поражением одной коронарной артерии, что позволило автору высказать предположение о связи процессов атерогенеза и коронарной кальцификации на ранних этапах развития заболевания.

Новизной характеризуются результаты о том, что у большинства (более 80 %) больных ИБС мужского пола выявлены субклинические нарушения минеральной плотности костной ткани, а все обследованные пациенты имеют дефицит витамина D и низкий уровень ионизированного кальция. Более того, установлено, что тяжесть коронарного атеросклероза у этих больных ассоциируется с повышением концентрации в крови маркера костной деструкции щелочной фосфатазы, а тяжелый коронарный кальциноз ассоциирован с повышением концентрации фосфора и щелочной фосфатазы. Впервые выявлена прямая связь между концентрациями в крови общего тестостерона и паратиреоидного гормона - биомаркера костного метаболизма.

На основании полученных результатов об изменении фосфорно-кальциевого, липидно-углеводного обменов, метаболизма костной ткани и показателей андрогенного статуса у больных ИБС мужского пола автором разработана оригинальная модель «остеокоронарной коморбидности».

Объем полученных результатов, их новизна, оригинальность и актуальность указывают на то, что диссертационная работа Хрячковой О.Н.

содержит более чем достаточно оригинальных данных для представления ее на защиту.

Содержание работы, ее завершенность и оформление

Диссертация построена по традиционному принципу и соответствует ГОСТ Р 7.0.11-2011, изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», главы «Результаты исследования и их обсуждение»), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы, включающего 58 отечественных и 196 зарубежных источников. В работе содержится 21 таблица и 13 рисунков.

Структура работы обладает логическим единством. Во введении автор раскрывает актуальность темы исследования, степень разработанности темы, логично подводит к цели исследования, формулирует задачи работы, направленные на достижение ее цели, представляет научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования, кратко характеризует методологию и методы исследования, формулирует положения, выносимые на защиту, останавливается на обосновании степени достоверности результатов, апробации работы, внедрение результатов исследования в практику, публикациях результатов исследования и личном участие автора в получении результатов. В целом введение довольно объемное, занимает почти 10 страниц текста, что позволяет автору дать в начале диссертации всю необходимую информацию о работе. В главе «Обзор литературы» в свете современных представлений рассмотрены имеющиеся данные, посвященные изучению ассоциации коронарной кальцификации и остеопенического синдрома, максимально полно раскрыты все существующие на сегодняшний день нерешенные вопросы касательно возможных связей коронарного атеросклероза и кальциноза с нарушениями минеральной плотности костной ткани. Раздел написан с использованием достаточного количества литературных источников как отечественных, так и зарубежных. Из обзора с очевидностью вытекает актуальность цели и задач исследования. В главе «Объекты и методы исследования» дается общая организация работы, раскрывающая ее комплексный характер. Для каждого раздела работы представлены методологические подходы, четко определен объект исследования, критерии включения, подробно охарактеризованы пациенты. В главе «Результаты исследований и их обсуждение» подробно представлены и критически обсуждены полученные автором данные о связи

коронарного атеросклероза и кальциноза, показателей тяжести коронарного атерокальциноза с нарушениями липидного и углеводного обменов, маркеров фосфорно-кальциевого обмена и показателей метаболизма костной ткани с тяжестью атерокальциноза, показателей коронарного атерокальциноза, липидно-углеводного и костного метаболизмов с наличием и тяжестью мультифокального атеросклероза, остеопенического синдрома с показателями коронарного атеросклероза, кальциноза с нарушениями метаболизма костной ткани, показателей андрогенного статуса с коронарным кальцинозом и маркерами метаболизма костной ткани у мужчин при ишемической болезни сердца.

Раздел «Заключение» посвящен обобщению полученных результатов исследований и содержит основные положения диссертации, на основании которых автор делает выводы и обосновывает практические рекомендации.

Практическая значимость исследования

Необходимо отметить, что результаты диссертационной работы Хрячковой О.Н. вносят вклад в развитие теории о наличии коронарной и костной коморбидности при формировании и прогрессировании атеросклероза и нарушений минеральной плотности костной ткани. В ходе выполнения диссертационной работы Хрячковой О.Н. были представлены новые данные о наличии общих патогенетических механизмов формирования коронарного атерокальциноза и остеопенического синдрома. Выявлены общие биохимические маркеры, которые опосредуют содружественное развитие «остеокоронарной коморбидности» - формирование системного атеросклероза, коронарного кальциноза и нарушений минеральной плотности костной ткани.

В отношении практической значимости диссертационного исследования необходимо отметить, что автором определены перспективные мишени для последующих диагностических исследований и таргетных лекарственных воздействий. Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую лечебную деятельность и педагогический процесс.

Предложенные практические рекомендации могут быть использованы для оптимизации и персонализации медицинской помощи пациентам с ИБС мужского пола при планировании коронарной реваскуляризации методом коронарного шунтирования.

Достоверность выводов и положений, выносимых на защиту, личный вклад автора

Достоверность выводов и положений, выносимых на защиту диссертационного исследования Хрячковой О.Н. не вызывает сомнений, о чем свидетельствуют: достаточная по объему выборка пациентов ($n=111$) и использование современных лабораторных, клинико-инструментальных методов обследования пациентов (иммуноферментный анализ, эхокардиография, ультразвуковая и лучевая диагностика, коронарная ангиография). Цель исследования и поставленные для ее решения задачи сформулированы четко, что позволило автору впоследствии дать на них ответы в виде выводов и практических рекомендаций. Выводы обоснованы и подтверждены фактическим материалом диссертации. Задачи исследования решены полностью. Обоснованность вынесенных на защиту основных положений базируется на глубоком анализе литературных данных и критической оценке и обсуждении результатов собственного исследования. Разработанные положения, выносимые автором на защиту, всесторонне доказаны с помощью валидных методов статистического анализа. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета современных и адекватных задачам работы статистических компьютерных программ. Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объёмом клинического материала, однородностью выборки объектов исследования, использованием современных методов диагностики, сертифицированного оборудования и реактивов, теоретическим обоснованием полученных данных. Список литературы указывает на большой объем проработанной современной отечественной и зарубежной научной литературы.

Личный вклад автора состоит в непосредственной разработке дизайна научно-исследовательской работы, автор самостоятельно собрал данные и первичный материал, внес всю информацию в регистр коронарного шунтирования, участвовал в получении биологического материала у пациентов, самостоятельно проводил все лабораторные исследования, анализировал полученные данные и проводил статистическую обработку результатов исследования. Автором самостоятельно написана диссертация, проведен анализ литературных данных. Автор участвовал в написании всех статей по теме диссертационной работы.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Областью исследования, представленной диссертации Хрячковой Оксаны Николаевны являются: изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний (п.2); изучение этиологии, патогенетических и саногенетических механизмов при заболеваниях конкретных органов и систем, а также патогенетических основ их клинической симптоматики (п.9); разработка новых путей этиологической, патогенетической и саногенетической терапии с учетом взаимодействия терапевтических факторов с защитно-приспособительными механизмами организма (п.10).

Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 14.03.03 – патологическая физиология (биологические науки).

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Знания о высокой распространенности коронарного кальциноза и остеопенического синдрома у пациентов с ИБС мужского пола могут быть использованы при планировании персонифицированных лечебно-диагностических программ в рамках вторичной профилактики, основанных на использовании общих биологических маркеров «остеокоронарной коморбидности».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 2 работы – в журналах, рекомендованных ВАК для публикаций основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата наук по специальности «Патологическая физиология (биологические науки)», 4 статьи в отечественных и зарубежных научных журналах, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, 10 работ – в других научных журналах. Опубликованы методические рекомендации для практикующих врачей с грифом департамента охраны здоровья населения Кемеровской области, а также одна монография.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат составлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р. 7.0,1 1-2011. Содержание автореферата достаточно полно раскрывает сущность

проблемы и отражает основные положения диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Вопросы:

1. Как Вы объясните факт, что в общей группе обследованных пациентов-мужчин с ИБС наблюдался низкий средний уровень ионизированного кальция, тем не менее, тяжесть коронарного кальциноза по данным вашей работы ассоциировалась с более высокой концентрацией ионизированного кальция?

Заключение

Диссертация Хрячковой Оксаны Николаевны. «Общие патогенетические механизмы формирования коронарного кальциноза и нарушений минеральной плотности костной ткани при ишемической болезни сердца», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, по своей актуальности, теоретической и практической значимости, методическому подходу является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи – выявлению общих патогенетических механизмов формирования коронарного атерокальциноза и нарушений минеральной плотности костной ткани, а также определению биохимических маркеров, опосредующих формирование «остеокоронарной» коморбидности.

Диссертационная работа Хрячковой Оксаны Николаевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в редакциях Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 г. № 748, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки.

Отзыв на кандидатскую диссертацию Хрячковой О.Н. заслушан и одобрен на Ученом Совете НИИ экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 24 декабря 2019 года, протокол № 10/2019.

Отзыв составил:

Руководитель лаборатории ангиогенеза, директор НИИ экспериментальной кардиологии, заместитель генерального директора, член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор Парфенова Елена Викторовна

Подпись доктора медицинских наук профессора Парфеновой Е.В. удостоверяю:

Учёный секретарь ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук Скворцов Андрей Александрович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "НМИЦ Кардиологии" Минздрава России). Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а
Тел.: +7(903)715-23-82; +7(915) 319-40-93; +7(495) 414-67-12.

Электронная почта: info@cardioweb.ru