

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Семинского Игоря Жановича на диссертационную работу Хрячковой Оксаны Николаевны на тему: «Общие патогенетические механизмы 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 выполненного исследования

Актуальность темы диссертационной работы Хрячковой Оксаны Николаевны «Общие патогенетические механизмы коронарного кальциноза и нарушений минеральной плотности костной ткани при ишемической болезни сердца» не вызывает сомнений. Обусловлено это крайне высокой распространенностью и социально-экономической значимостью клинических форм двух патологических состояний – коронарного атерокальциноза и нарушений минеральной плотности костной ткани. Тяжелая ишемия миокарда и остеопоротические переломы значительно ухудшают качество жизни и прогноз пациентов пожилого и старческого возраста. При этом сенильный остеопороз и рефрактерная стенокардия у женщин в постменопаузальном периоде и у мужчин сенильного возраста хорошо изучены. Однако у пациентов мужчин с ишемической болезнью сердца пресенильного возраста сочетанные проявления этих двух заболеваний и также общие патогенетические факторы их формирования ранее не изучались. В связи с этим тематика диссертации, обозначенная целью исследования, выглядит актуальной и значимой не только для фундаментальной науки, но и для практической медицины.

Степень обоснованности сформулированных научных положений, выводов и рекомендаций

Высокая степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертации Хрячковой О.Н. обусловлена тем, что она

выполнена на достаточном для статистического анализа фактическом материале с использованием адекватного цели дизайна исследования. В исследование были включены 111 пациентов мужского пола со стабильной ИБС перед запланированным коронарным шунтированием. Также была сформирована контрольная группа для оценки референсных значений изучаемых биологических маркеров. Всем пациентам проведен комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований, включающих мультиспиральную компьютерную томографию сердца, ангиографию коронарных артерий с оценкой тяжести коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX, а также оценена минеральная плотность костной ткани с помощью рентгенологического исследования, электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, измерены уровни маркёров метаболизма костной ткани, андрогенного статуса и липидно-углеводного обмена. В диссертации достаточно четко определены и сформулированы цель и задачи исследования, структура диссертационного исследования полностью им соответствует, что и определяет высокий уровень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертации Хрячковой О.Н. Статистическая обработка результатов исследования выполнена на высоком уровне с применением современных и корректных методов статистического анализа данных.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертации Хрячковой О.Н. не вызывает сомнений. Впервые установлено, что у мужчин с ИБС в большинстве случаев имеется коронарный кальциноз, который более чем в половине случаев является тяжелым, при этом у большинства пациентов также присутствуют субклинические проявления нарушений минеральной плотности костной ткани на фоне тотального дефицита витамина D, ионизированного кальция и

высокой активности ряда маркеров костной резорбции, включая остеокальцин.

Впервые автором разработаны патогенетически обоснованные подходы к диагностике тяжести остеокоронарной коморбидности у мужчин с ишемической болезнью сердца на основании оценки факторов фосфорно-кальциевого, липидно-углеводного обменов, метаболизма костной ткани, а также показателей андрогенного статуса и сформулирована концепция об «остеокоронарной» коморбидности.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Автором изучена актуальная для науки и практического здравоохранения тематика общности формирования нарушений минеральной плотности костной ткани и коронарной кальцификации, определены информативные биологические факторы, которые опосредуют формирование и, вероятно, прогрессирование этих двух патологических процессов, имеющих высокую клинико-эпидемиологическую значимость. Автором определено, что коронарный кальциноз выявляется у большинства пациентов мужского пола с ИБС, при этом тяжелый коронарный атерокальциноз ассоциирован с повышением концентраций в крови фосфора (в 1,1 раза выше, чем при умеренном поражении), маркера костной деструкции и сосудистой кальцификации щелочной фосфатазы (в 2,3 раза выше, чем при умеренном поражении) и уровнем липопротеинов высокой плотности. Немаловажную роль в будущем прогрессировании остеопенического синдрома и коронарного кальциноза могут играть исходные проявления субклинического гипогонадизма за счет участия в формировании инсулинорезистентности и дислипидемического синдрома, что требует дальнейшего изучения. Автором обсуждаются воздействия на молекулярные мишени с целью лечения не отдельных заболеваний, а «остеокоронарной»

коморбидности.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Автор исследования обосновал, что у мужчин с ишемической болезнью сердца для более эффективной комплексной оценки состояния минеральной плотности костной ткани и тяжести коронарного атерокальциноза необходимо проведение мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий и денситометрии бедренной кости, а также определение общих биохимических факторов «остеокоронарной» коморбидности: щелочной фосфатазы, фосфора, ионизированного кальция и липопротеинов высокой плотности и общего тестостерона. При этом для выявления исходного драйвера «остеокоронарной» коморбидности - дефицита витамина D, необходима оценка концентрации этого метаболита у всех пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе для дальнейшего решения вопроса о его медикаментозной коррекции. Необходимо дальнейшее изучение возможностей перспективной таргетной терапии с целью воздействия на общие патогенетические факторы сочетанных патологий для определения эффективности их профилактики и лечения.

Личный вклад автора

При выполнении диссертационной работы автором самостоятельно проведена разработка дизайна исследования, сбор материала, наблюдение за пациентами на протяжении одномоментного исследования. Автор участвовал в заборе биологического материала у пациентов, самостоятельно ставил и проводил лабораторные исследования, проводил анализ и статистическую обработку материала, осуществлял интерпретацию полученных результатов, формулировку целей, задач, написание всех глав диссертации, анализ литературных данных отечественной и зарубежной литературы по теме

диссертационной работы, а также представление результатов работы на научно-практических конференциях.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация Хрячковой О.Н. написана в традиционном стиле, хорошим языком, включает в себя введение, список литературы, главы: «Обзор литературы», «Объекты и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение», выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа изложена на 139 страницах машинописного текста, включает 21 таблицу и 13 рисунков. Список литературных источников включает 58 отечественных и 196 зарубежных источников. Диссертация оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Введение отражает актуальность изучаемой проблемы, цель и задачи исследования, научную новизну и практическую значимость работы. Цель сформулирована четко. Задачи логично следуют поставленной цели. Аналитический обзор литературы содержит актуальные сведения о предполагаемых механизмах формирования и прогрессирования коронарной кальцификации и остеопенического синдрома, а также о распространенности, эпидемиологической и клинической значимости этих феноменов. Обсуждаются в обзоре литературы и патофизиологические драйверы этой коморбидности, что в следующих главах позволяет автору говорить о существовании феномена «остеокоронарной коморбидности», который имеет общие механизмы формирования и нуждается во всестороннем изучении.

Глава «Объекты и методы исследования» содержит детальную клиническую характеристику группы пациентов-мужчин с ишемической болезнью сердца, описание использованных в работе методов клинического, инструментального и лабораторного обследования.

Глава «Результаты исследования и их обсуждение», отражает основные результаты обследования и их всестороннее обсуждение. В главе представлены данные по определению общих патогенетических факторов

формирования атерокальциноза и остеопороза у мужчин с ИБС: низкий уровень витамина D и ионизированного кальция, повышение уровня щелочной фосфатазы, фосфора и остеокальцина. Определено, что такое ассоциативное патологическое состояние способствует формированию и прогрессированию атеросклероза, развитию внекостной (коронарной) кальцификации атеросклеротических бляшек и снижению минеральной плотности костной ткани. Одновременно автор сопоставляет полученные результаты исследования с имеющимися литературными данными.

В разделе «Заключение» автором представлена оригинальная концептуальная патогенетическая модель взаимодействия атерогенеза и метаболизма костной ткани, которая названа «остеокоронарной» коморбидностью.

Выводы и практические рекомендации логичны и обоснованы, в полной мере отвечают поставленным задачам и отражают содержание работы. Таким образом, диссертационная работа Хрячковой О.Н. является завершенным научно-исследовательским трудом. Его результаты прошли успешную апробацию на ведущих отечественных и зарубежных научных конференциях.

Полнота изложения материалов диссертации в публикациях

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. Опубликованные работы достаточно полно отражают все аспекты проведенного исследования. Автореферат отвечает требованиям «Положения о присуждении ученых степеней ...», полностью

соответствует содержанию работы, последовательно отражает структуру исследования и дает четкое представление об основных положениях диссертации.

Соответствие работы паспорту специальности

Диссертация Хрячковой О.Н. соответствует паспорту специальности 14.03.03 – патологическая физиология (биологические науки), а именно п. 2. «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. 9. «Изучение этиологии, патогенетических и саногенетических механизмов при заболеваниях конкретных органов и систем, а также патогенетических основ их клинической симптоматики» и п. 10. «Разработка новых путей этиологической, патогенетической и саногенетической терапии с учетом взаимодействия терапевтических факторов с защитно-приспособительными механизмами организма». Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Вопросы для дискуссии:

- 1) Можно ли экстраполировать результаты исследования на пациентов с ишемической болезнью сердца женского пола?
- 2) Планируется ли изучение возможной связи остеопенического синдрома и коронарной кальцификации с факторами воспаления (например, с С-реактивным белком)?
- 3) Выделялись ли пациенты с сахарным диабетом в отдельную группу? Были ли у них особенности коронарной кальцификации или остеопенического синдрома?

Заключение

Диссертация Хрячковой Оксаны Николаевны на тему «Общие патогенетические механизмы 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), актуальна по направленности исследования, является законченной научно-квалификационной работой, решающей важную научную задачу – выявление общих патогенетических механизмов формирования коронарного кальциноза и нарушений минеральной плотности костной ткани у мужчин с ишемической болезнью сердца для оптимизации подходов к диагностике, профилактике и лечению остеокоронарной коморбидности. Выполненное исследование по научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов соответствует требованиям п. 9 «Положение о присвоении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335), предъявляемых к диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.03.03. – патологическая физиология (биологические науки).

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор Семинский Игорь Жанович



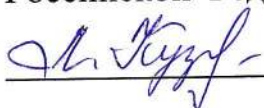
Даю согласие на сбор, обработку и хранение своих персональных данных



Семинский Игорь Жанович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Семинского И.Ж. заверяю:

Начальник отдела кадров Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования «Иркутский
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,



Кузнецких Лариса Викторовна

16.01.2020



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Иркутский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России). Адрес: 664003, г. Иркутск, ул.
Красного Восстания, д.1. Тел.: 8(3952) 224032, факс: 8(3952) 24-38-25.

e-mail: i.seminskiy@ismu.baikal.ru; <http://ismu.baikal.ru>