

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора биологических наук, Полонской Яны Владимировны на диссертацию Хрячковой Оксаны Николаевны «Общие патогенетические механизмы коронарного кальциноза и нарушений минеральной плотности костной ткани при ишемической болезни сердца», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03–патологическая физиология, биологические науки**

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

В настоящее время проблема формирования и прогрессирования внекостной кальцификации биологических тканей, включая атеросклеротические бляшки коронарных артерий, далека от своего решения, поскольку основные этиологические факторы и механизмы этого патологического процесса остаются предметом активных научных дискуссий. Остается дискуссионной и роль коронарной кальцификации в прогнозе основного заболевания – атеросклероза. Имеются результаты исследований, позволяющие считать коронарный кальций драйвером нестабильности атеросклеротической бляшки и атеротромбоза у больных с начальными проявлениями заболевания. С другой стороны, большое количество коронарного кальция у пациента с развернутой клиникой ишемической болезни сердца ассоциируется с более низким риском разрыва атеросклеротической бляшки, с ее стабилизацией. В связи с этим продолжают дискуссии о биологической и клинической роли коронарной кальцификации у больных с подтвержденной ишемической болезнью сердца. Дискуссионными остаются и конкретные биологические маркеры, которые опосредуют прогрессирование коронарной кальцификации на разных этапах атеросклеротического процесса. Неподтвержденной конкретными биологическими механизмами остается предполагаемая связь коронарной кальцификации с другим распространенным и клинически значимым

патологическим процессом – остеопеническим синдромом (крайняя степень его проявления – остеопороз), особенно у пациентов мужского пола пресенильного возраста. Изучению этих важных для фундаментальной науки и практической медицины проблем посвящено научное исследование диссертанта. Поэтому диссертация Хрячковой Оксаны Николаевны «Общие патогенетические механизмы коронарного кальциноза и нарушений минеральной плотности костной ткани при ишемической болезни сердца» является, несомненно, актуальной и значимой для науки.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.**

В своей работе Хрячкова О.Н. поставила цель определить общие патогенетические механизмы формирования коронарного кальциноза и нарушений минеральной плотности костной ткани у мужчин с ишемической болезнью сердца для оптимизации подходов к диагностике тяжести остеокардиальной коморбидности и повышения эффективности ее профилактики и лечения. Задачи исследования, изложенные в диссертации, соответствуют поставленной цели. Обоснованность и достоверность полученных результатов подтверждается объективным анализом клинического материала. В исследование было включено 111 пациентов мужского пола с ишемической болезнью сердца и 25 пациентов мужского пола одинакового с группой исследования возраста, но без установленного диагноза ишемической болезни сердца. В обзоре литературы представлен серьезный анализ выполненных ранее научно-исследовательских работ по предмету исследования. Использование современных методов, достаточный объем материала для исследования, проведенный статистический анализ полученных данных также позволяют не сомневаться в достоверности полученных результатов. Представленные в диссертации научные результаты, основные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и оригинальны.

## **Новизна диссертационного исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций**

В ходе исследования автором проведена комплексная оценка клинико-анамнестических показателей в сопоставлении с визуализационной картиной коронарного русла, минеральной плотности костной ткани и коронарного кальциноза, а также с традиционными факторами риска и биологическими маркерами метаболизма костной ткани, андрогенного статуса и липидно-углеводного обмена у пациентов с ИБС мужского пола пресенильного возраста. Выявлено, что у пациентов с ИБС коронарный кальциноз в подавляющем большинстве случаев сопутствует атеросклерозу, при этом быстрое прогрессирование процесса приводит к развитию его тяжелой формы у большинства пациентов (более 50%). При этом тяжесть коронарного кальциноза напрямую связана с распространенностью атеросклеротического поражения коронарного бассейна, а тяжелый коронарный атерокальциноз ассоциирован с повышением концентраций в крови фосфора, маркера костной деструкции и сосудистой кальцификации щелочной фосфатазы и уровнем липопротеинов высокой плотности. При этом у всех пациентов с ИБС наблюдается дефицит витамина D и снижение уровня ионизированного кальция, что отражает выраженные нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза при формировании коронарного атеросклероза.

Нарушения же минеральной плотности костной ткани также сопровождают ИБС у подавляющего большинства пациентов, а тяжесть остеопенического синдрома ассоциирована с развитием коронарного кальциноза и увеличением в крови уровня остеокальцина.

Установлено, что андрогенный статус, оцененный по уровню общего тестостерона, напрямую не связан с показателями атерокальциноза и остеопенического синдрома, в то же время установлена прямая связь концентрации общего тестостерона с биомаркером костного метаболизма паратиреоидного гормона и обратная связь с показателями углеводного и

липидного метаболизма. В итоге определено, что формирование остеокардиальной коморбидности у мужчин с ИБС ассоциируется с дефицитом витамина D, низким уровнем ионизированного кальция, а также повышением уровней щелочной фосфатазы, фосфора и остеокальцина.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертационного исследования результатов**

Автором сформирована оригинальная концепция «остеокардиальной» коморбидности, дальнейшее развитие которой может изменить существующие представления о фундаментальных аспектах атерогенеза.

Практическая значимость работы заключается в возможности более раннего выявления нарушений минеральной плотности костной ткани у пациентов с ИБС мужского пола и проведения комплексной терапии установленной «остеокардиальной» коморбидности. Потенциально это может оптимизировать оценку риска развития осложненных форм атеросклероза у мужчин пресенильного возраста и способствовать персонификации и оптимизации дальнейших лечебно-профилактических мероприятий. Результаты диссертации широко обсуждены медицинской общественностью: они докладывались на всероссийских и зарубежных научных конгрессах. По полученным данным опубликованы 18 научных работ, включая методические рекомендации для врачей и монографию. Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику НИИ КПССЗ и ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. академика Л. С. Барбараша». Полученные в диссертации научные данные используются при обучении студентов на кафедрах патологической физиологии; кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Личный вклад автора в диссертационную работу**

Автор самостоятельно разработала дизайн исследования, осуществляла сбор материала, наблюдала за пациентами, проводила забор биологического материала, его обработку, выделение сыворотки, а также проводила лабораторную часть исследования. Далее автор самостоятельно интерпретировала результаты исследования и их статистическую обработку, а также представление полученных результатов на научно-практических конференциях и их оформление в виде диссертационной работы.

### **Объем и структура диссертационной работы**

Диссертационная работа написана в классическом стиле квалификационного научного труда в соответствии с требованиями ВАК и в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011. Работа изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (обзора литературы, главы «Объекты 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.

Во введении автором достаточно убедительно обоснована актуальность данного исследования и обозначена его научная и практическая значимость. Автором четко определена цель диссертационной работы и вытекающие из нее задачи. Отражена научно-практическая значимость исследования и сформулированы положения, выносимые на защиту.

В литературном обзоре подробно изложены современные представления об этиологии, патогенезе и механизмах формирования коронарного кальциноза и его вероятная связь с нарушениями минеральной плотности костной ткани, обсуждены перспективные биологические маркеры, которые могут отражать коморбидность этих патологий.

В главе «Объекты и методы исследования» дана подробная характеристика пациентов исследуемой группы и группы контроля, детально описана клиническая, анамнестическая характеристика обследованной группы пациентов, подробно представлен дизайн исследования. Детально описаны используемые лабораторные, инструментальные и статистические методы обследования.

Глава, содержащая описание результатов диссертационного исследования и их обсуждение, полностью раскрывает суть работы. В главе подробно описаны, проанализированы и сопоставлены друг с другом клинико-гемодинамические характеристики, морфофункциональные параметры коронарного русла и рентгенологические параметры состояния костной ткани, лабораторные данные, традиционные факторы риска пациентов с ИБС мужского пола.

В разделе «заключение» автор подводит итоги, обобщает полученные результаты, акцентируя внимание на новых знаниях, сопоставляя их с данными современной отечественной и зарубежной научной литературы. Выводы четко сформулированы и дают ответы на поставленные в работе задачи. В практических рекомендациях обоснована необходимость у пациентов с ИБС мужского пола пресенильного возраста комплексной оценки не только состояния коронарного русла с акцентом на коронарный кальциноз, но и тяжести остеопенического синдрома, что позволит планировать более эффективные программы вторичной профилактики и лечения.

В целом, содержание диссертационной работы указывает на глубокое знание автором сути изучаемой проблемы и достаточный объем собственных наблюдений. Достоверность полученных в диссертации Хрячковой О.Н. данных, основных положений и выводов сомнений не вызывает.

## **Полнота изложения материалов диссертационного исследования в публикациях**

По теме диссертации опубликовано 18 работ, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «патологическая физиология». Опубликованные работы в полной мере отражают большой объем проведенного автором исследования. Автореферат отвечает требованиям Положения о присуждении ученых степеней и соответствует содержанию диссертации. Он полностью отражает структуру исследования и дает ясное представление об основных положениях диссертационной работы.

## **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертация Хрячковой О.Н. полностью 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 к содержанию и оформлению диссертации нет. В работе встречается некоторое количество опечаток и есть ряд вопросов:

1. В работе показана значительная активация общей фракции щелочной фосфатазы у пациентов, в то время как ее костный изофермент таких закономерностей не демонстрировал. Какое этому может быть объяснение?

2. Является ли достаточным для оценки андрогенного статуса пациента определение только общего тестостерона?

3. Анализировался ли отдаленный этап наблюдения за пациентами с ИБС после коронарного шунтирования и планируется ли это делать?

4. Почему по результатам данного исследования при тяжелом коронарном кальцинозе повышены и липопротеины высокой плотности?

Вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Хрячковой Оксаны Николаевны на тему: «Общие патогенетические механизмы коронарного кальциноза и нарушений минеральной плотности костной ткани при ишемической болезни сердца», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Григорьева Евгения Валерьевича, представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 14.03.03. – патологическая физиология, биологические науки, является законченной научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненного автором исследования содержится решение актуальной научной задачи, имеющей значение для патологической физиологии и клинической медицины: выявление общих патогенетических механизмов формирования коронарной кальцификации и нарушений минеральной плотности костной ткани на основе изучения биологических маркеров метаболизма костной ткани, фосфорно-кальциевого и липидно-углеводного обмена, андрогенного статуса пациентов с ишемической болезнью сердца мужского пола.



Диссертационная работа Хрячковой Оксаны Николаевны по своей актуальности, методическому обеспечению, новизне и ценности полученных результатов полностью отвечает требованиям п. 9, 10, 11 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 14.03.03 - патологическая физиология.

**Официальный оппонент:**

Старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТГПМ - филиал ИЦиГ СО РАН),

доктор биологических наук

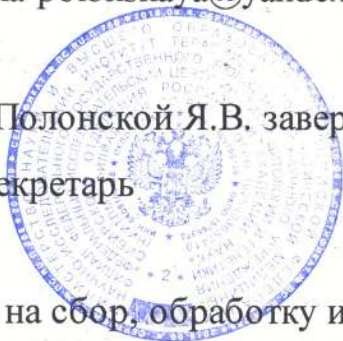
Полонская Яна Владимировна

тел.:89134671637

e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Подпись Полонской Я.В. заверяю:

Ученый секретарь



/к.м.н. Т.И. Романова/

Даю согласие на сбор, обработку и хранение своих персональных данных

Полонская Я.В.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТГПМ - филиал ИЦиГ СО РАН)». Адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, раб.тел.:+7(383)2679055,

«14» января 2020 г