

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертационную работу  
Курупановой Анастасии Сергеевны «Гендерные особенности клинического течения и исходов острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST с учетом генетических факторов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности  
14.01.04 – внутренние болезни

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Известно, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее основные острые проявления представляют собой одну из важных медико-социальных проблем мирового и отечественного здравоохранения. Около 30 % всех случаев острого коронарного синдрома (ОКС) по результатам National Registry of Myocardial Infarction USA приходится на ОКС с подъемом сегмента ST. Заболеваемость острыми формами ИБС и смертность от них имеют зависимость от возраста, половой принадлежности, генетической предрасположенности, коморбидной патологии и других факторов. Стратификация пациентов с учетом риска неблагоприятного исхода ишемической болезни сердца обуславливает эффективность последующего ведения пациентов. Однако ни одна из прогностических шкал не учитывает гендерные различия и генетические факторы, являющиеся важной характеристикой и определяющей течение и прогноз при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST. В настоящее время результаты научных исследований не позволяют составить точную прогностическую шкалу оценки смертности и ухудшения течения ИБС, с учетом комбинаций генов-кандидатов и половых различий.

Диссертационная работа Курупановой Анастасии Сергеевны посвящена изучению клинических и генетических особенностей острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST в зависимости от пола для прогнозирования кратко- и долгосрочных рисков неблагоприятных исходов представляет значительный научный и практический интерес.

В основу работы положено комплексное изучение влияния факторов риска, коморбидного фона, клинических особенностей острого коронарного синдрома, аффективных расстройств, когнитивной дисфункции, некоторых молекулярно-генетических аспектов, липидограммы у мужчин и женщин на прогноз смертности и неблагоприятного течения после эпизода острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, что позволило автору выявить ранее не установленные закономерности течения и исходов заболевания.

### **Степень обоснованности научных положений и достоверность полученных результатов**

Работа основана на результатах подробного обследования и анализа карт стационарных больных (200 пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST: 100 мужчин и 100 женщин) и представляет собой результат решения актуальной проблемы прогнозирования течения ИБС и исходов после перенесенного острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST в течение 18 месяцев.

Исследование проведено по плану, соответствующему современным научным требованиям. Представленная выборка пациентов, современные инструментальные и лабораторные методы исследования являются достаточным для решения поставленных задач, формулировки выводов и рекомендаций. Выполнено комплексное обследование включенных пациентов, состоящее из объективного обследования, проведения ряда общепринятых лабораторных исследований, современных инструментальных методов (эхокардиография, коронарная ангиография), лабораторных (липидограмма, высокочувствительный С-реактивный белок), молекулярно-генетических (определение генотипов генов rs5918, rs6065, rs1126643, rs4244285, rs1224860, rs1045642), определения тревожно-депрессивных расстройств (тест Спилбергера-Ханина, шкала депрессий центра

эпидемиологических исследований (CES-D), опросник Мориски-Грина, Монреальская шкала). Отмечается высокий методический уровень проведенных исследований, достаточный объем клинического материала. Проведена адекватная статистическая обработка материала. Выносимые на защиту положения в полной мере обоснованы автором. Выводы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования, вытекают из содержания работы и достаточно аргументированы. Практические рекомендации могут быть использованы в клинической практике.

### **Публикация результатов исследования**

По теме диссертации опубликованы 13 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК, что подтверждает высокую степень достоверности положений, выносимых на защиту, выводов и рекомендаций, сформулированных диссертантом, и отражает высокий уровень апробации результатов работы. По теме диссертации получено два свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ.

### **Научная новизна исследования**

Установлено, что при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST имеются различия тревожно-депрессивных расстройств у мужчин и женщин. Несомненна научная новизна в установлении ассоциаций полиморфизмов генов *MDR1*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*17*, *GP1BA*, *ITGB3*, *ITGA2* с факторами риска, клиническими данными, событиями и исходами после эпизода острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST в разрезе половых различий. Автором установлены ассоциации генов *ITGB3* и *ITGA2* со значениями липидограммы у мужчин и женщин. Выявлено, что у мужчин и женщин различаются предикторы, влияющие на смертность и на ухудшение течения ИБС в течение 1,5 лет после эпизода ОКССПСТ. Разработаны модели прогнозирования смертности и ухудшения течения ИБС

с учетом влияния всех изучаемых факторов на мужчин и женщин с ОКССПСТ. Впервые применялись созданные модели межгенного взаимодействия в прогнозировании ухудшения течения ИБС.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Автором установлены ассоциации полиморфизмов генов *MDR1*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*17*, *GP1BA*, *ITGB3*, *ITGA2* с факторами риска, анамнестическими данными, клиническими событиями и исходами с учетом гендерных различий у пациентов с ОКССПСТ. Созданы модели межгенных взаимодействий у мужчин и женщин, влияющие на неблагоприятное течение ИБС после эпизода острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST.

Выявленные предикторы смертности и ухудшения течения ИБС после эпизода ОКССПСТ в течение 1,5 лет у мужчин и женщин отражены в калькуляторах для ЭВМ. Данные калькуляторы возможно использовать в клинической практике для индивидуализации оценки риска летальности в течение 18 месяцев после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и для индивидуализации оценки риска ухудшения течения ИБС в течение 18 месяцев после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

### **Содержание и оформление диссертации**

Диссертационная работа изложена на 203 страницах машинописного текста и состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация содержит 35 рисунков и 80 таблиц. Библиография включает 171 источник, из них 49 отечественных и 122 иностранных.

В разделе «**Введение**» автором продемонстрирована актуальность выбранной темы. Ясно сформулированы цель и задачи исследования, описаны новизна и практическая значимость полученных результатов. Отражен личный вклад автора и освещены публикации по теме диссертации.

**Глава 1** представляет собой обзор литературы, в котором освещены вопросы гендерных особенностей эпидемиологии острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST. Автором изложены современные представления о роли полиморфизмов генов *ITGB3*, *ITGA2*, *GP1BA* в процессах атеротромбоза и влияние полиморфизмов генов *MDR1*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*17* на резистентность к клопидогрелю. Раскрыта проблема прогнозирования сердечно-сосудистых рисков с помощью параметров липидного спектра, а также отсутствия универсальной прогностической шкалы у пациентов с ОКС, несмотря на наличие многообразных способов оценки прогноза и достоинства имеющихся моделей рискметрии. Литературный обзор характеризуется последовательностью изложения, достаточной критичностью.

**Во 2-й главе** (материалы и методы исследований) представлен дизайн исследования. Подробно описаны проводимые обследования у включенных пациентов ( $n=200$ ). Проводилась эхокардиография, электрокардиография, коронароангиография, исследование липидного спектра и высокочувствительного С-реактивного белка, а также молекулярно-генетическое исследование (*ITGB3* – *rs5918*; *GP1BA* – *rs6065*; *ITGA2* – *rs1126643*; *CYP2C19\*2* – *rs4244285*; *CYP2C19\*17* – *rs1224860*; *MDR1* – *rs1045642*). Описаны методики определения тревожно-депрессивных расстройств. Обозначены конечные точки в течение анализируемых 1,5 лет. Подробно описываются основные методы статистической обработки полученных результатов.

**В 3-й главе** (результаты собственных исследований) проведен анализ клинических и гемодинамических особенностей острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у мужчин и женщин. В разрезе половых различий изучены липидные нарушения и маркеры воспаления при ОКС/СПСТ. Определены ассоциации полиморфизмов генов *MDR1*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*17*, *GP1BA*, *ITGB3*, *ITGA2* с факторами риска,

анамнестическими данными, клиническими событиями и исходами. Проведено моделирование межгенных взаимодействий у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, оказывающее влияние на первичную и вторичную комбинированные конечные точки. Определены предикторы неблагоприятных исходов у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST.

**4-ая глава** (обсуждение результатов) содержит глубокий анализ полученных результатов и собственных выводов, сопоставление их с исследованиями отечественных и зарубежных авторов. В главе намечены пути дальнейших исследований в данном направлении.

**В выводах** достаточно полно представлены полученные результаты. Выводы аргументированы и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации носят прикладной характер и направлены на усовершенствование методов прогнозирования смертности и ухудшения течения ИБС после эпизода острого инфаркта миокарда.

#### **Соответствие автореферата диссертации основным положениям диссертации.**

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы и оформлен согласно общепринятым требованиям.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями п. 9 «Положения» ВАК, написана грамотным литературным языком. Результаты изложены последовательно. Автором разработана модель прогнозирования вероятности летального исхода при остром инфаркте миокарда. Очень ценные выводы и практические рекомендации. Как пожелание автору, в своих дальнейших трудах практического применения указывать какие именно показатели эхокардиографии и коронарографии влияют на

вероятность летального исхода при остром инфаркте миокарда. Однако это пожелание не носит принципиального характера и не снижает достоинства данной работы.

При рецензировании диссертационной работы к Анастасии Сергеевне имеется два уточняющих вопроса: Почему именно Вы включили в критерии исключения те или иные заболевания? Как Вы можете объяснить, что женщины позже обращались за медицинской помощью? См. таблица 1 в автореферате.

### **Заключение**

Диссертация Курупановой Анастасии Сергеевны «Гендерные особенности клинического течения и исходов острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST с учетом генетических факторов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, результаты которой обеспечивают решение важной научной задачи по исследованию особенностей течения и прогноза острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST в гендерном аспекте. Результаты диссертационного исследования имеют значение для развития медицинской науки и практики.

Полученные научные результаты соответствуют п. 2 «изучение особенностей клиники и течения патологии внутренних органов с использованием разнообразных клинико-лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований» и п.3 «совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов» паспорта специальности 14.01.04 – внутренние болезни (медицинские науки).

Таким образом, диссертация Курупановой Анастасии Сергеевны по актуальности, научной новизне, практической значимости полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – «внутренние болезни».

**Официальный оппонент:**

Ведущий научный сотрудник лаборатории нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доктор медицинских наук  
(специальность: 14.01.05 – кардиология) Горбунова Елена Владимировна

« 25 » декабря 2019 г.

Подпись Е.В. Горбуновой заверяю:  
Заместитель директора по научной работе  
Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения «Научно-исследовательский  
институт комплексных проблем  
сердечно-сосудистых заболеваний»  
доктор медицинских наук, профессор Арзамонова Галина Владимировна



650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д.6; тел.:8- (3842)- 64-33-08;  
e-mail: [gev@kemcardio.ru](mailto:gev@kemcardio.ru), [reception@kemcardio.ru](mailto:reception@kemcardio.ru)