

ОТЗЫВ
официального оппонента
доктора медицинских наук, профессора
Матюшина Геннадия Васильевича
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.

Диссертационная работа Курупановой Анастасии Сергеевны посвящена одной из актуальных проблем современной медицины – прогнозированию неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST с учетом гендерных особенностей. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности населения как в Европейских странах, так и в России. Несмотря на достижения современной медицины, уменьшить их вклад в структуру не удастся. Также дискуссионным является вопрос о факторах риска, которые необходимо учитывать при кратко- и долгосрочном прогнозе острого коронарного синдрома. В научных и клинических исследованиях по проблеме ОКС создано множество прогностических моделей (GRACE, TIMI, PAMI, CADILLAC), однако в реальной клинической практике они используются не часто. Кроме того, ни одна из шкал не учитывает половые различия и не включает генетические факторы. Таким образом, поиск генов-кандидатов, а также предикторов, отличающихся у мужчин и женщин, с дальнейшим их включением в шкалы кратко- и долгосрочного прогноза при ОКС/ST является перспективным направлением.

С указанных позиций диссертация Курупановой А.С., посвященная 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 неустановленные закономерности течения и исходов заболевания.

Объем проведенных исследований.

Проведенное исследование основано на достаточном материале (100 мужчин и 100 женщин с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST). Осуществлено комплексное обследование, включающее объективное обследование, проведение ряда общепринятых лабораторных исследований, современные инструментальные методы (эхокардиография, коронароангиографии), лабораторные (липидограмма, высокочувствительный С-реактивный белок), молекулярно-генетические (определение генотипов генов rs5918, rs6065, rs1126643, rs4244285, rs1224860, rs1045642). Также 150 пациентам (75 мужчинам и 75 женщинам) были проведены методики определения тревожно-депрессивных расстройств (тест Спилбергера-Ханина, шкала депрессий центра эпидемиологических исследований (CES-D), опросник Мориски-Грина, Монреальская шкала).

Научная новизна.

Установлено, что при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST имеются различия у мужчин и женщин в аффективной сфере. Впервые автором установлены ассоциации 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 с учетом гендерных различий. Определены ассоциации генов *ITGB3* и *ITGA2* с изменением параметров липидного спектра у мужчин и женщин. Установлено, что предикторы, влияющие на смертность и на ухудшение течения ИБС в течение 1,5 лет после эпизода ОКССПСТ, у мужчин и женщин различаются. Разработаны модели прогнозирования смертности и неблагоприятного течения ИБС с учетом влияния всех изучаемых факторов на мужчин и женщин с ОКССПСТ. Впервые применялись созданные модели комбинации генов в прогнозировании ухудшения течения ИБС.

Теоретическая и практическая значимость.

В проведенном исследовании 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. Определены генотипы повышенного риска комбинации генов в ухудшении течения ИБС после эпизода ОКССПСТ у мужчин: *ITGA2*CT- GP1BA*CC*, *ITGA2*TT- GP1BA*CC*, *ITGA2*TT- GP1BA*CT*, *ITGA2*CT- GP1BA*TT*, и у женщин: *MDR1*CC-ITGA2*CC-CYP2C19*17*CC*, *MDR1*CC-ITGA2*CC-CYP2C19*17*CT*, *MDR1*CC-ITGA2*CT-CYP2C19*17*CT*, *MDR1*CC-ITGA2*TT-CYP2C19*17*CC*, *MDR1*CT-ITGA2*CT-CYP2C19*17*CC*, *MDR1*CT-ITGA2*TT-CYP2C19*17*CT*, *MDR1*TT-ITGA2*CC-CYP2C19*17*CC*, *MDR1*TT-ITGA2*CT-CYP2C19*17*CC*, *MDR1*TT-ITGA2*TT-CYP2C19*17*CC*.

С учетом отличий в предикторах, влияющих на смертность и на ухудшение течения ИБС после эпизода острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, автором были разработаны компьютерные программы в виде калькулятора: «Программа для оценки вероятности летального исхода при остром инфаркте миокарда» и «Программа для прогнозирования неблагоприятного течения ишемической болезни сердца».

после перенесенного инфаркта миокарда», которые возможно использовать в клинической практике врачей-кардиологов и терапевтов.

Степень обоснованности научных положений и достоверность полученных результатов.

Цели и задачи диссертационного исследования сформулированы четко и корректно. Исследование проведено по плану, соответствующему современным научным требованиям. Представленный объем материала и его качество являются достаточным для решения поставленных задач, формулировки выводов и рекомендаций. Отмечается высокий методический уровень проведенных исследований, достаточный объем клинического материала, тщательная его статистическая обработка. 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. Материал подвергнут адекватной статистической обработке.

Содержание и оформление диссертации.

Структура диссертации соответствует классическому образцу. Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Содержит 203 страницы машинописного текста, 35 рисунков и 80 таблиц. Библиография включает 171 источник, из них 49 отечественных и 122 иностранных.

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

Глава 1 представляет собой обзор литературы. Автором отражены гендерные особенности эпидемиологии острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST. Представлены последние данные о роли

полиморфизмов генов *ITGB3*, *ITGA2*, *GP1BA* в процессах атеротромбоза и влияния полиморфизмов генов *MDR1*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17* на резистентность клопидогреля. Также в обзоре освещены вопросы прогнозирования сердечно-сосудистых рисков с помощью параметров липидного спектра и современных прогностических шкал оценки риска при инфаркте миокарда в кратко- и долгосрочном периодах.

Литературный обзор характеризуется последовательностью изложения, достаточной критичностью. Автор акцентирует внимание на отсутствие универсальной прогностической модели у пациентов с ОКС, которая была бы проста в применении для клинической практики и обладала достаточной статистической мощностью.

Во 2-й главе (материалы и методы исследований) представлен дизайн исследования. Проведен анализ инструментальных методов обследования 200 пациентов (эхокардиографии, электрокардиограмм, заключений коронароангиографии), лабораторных (исследование липидного спектра, высокочувствительного С-реактивного белка), молекулярно-генетических (*ITGB3* – *rs5918*; *GP1BA* – *rs6065*; *ITGA2* – *rs1126643*; *CYP2C19*2* – *rs4244285*; *CYP2C19*17* – *rs1224860*; *MDR1* – *rs1045642*). Описаны методики определения тревожно-депрессивных расстройств у 150 пациентов (тест Спилбергера-Ханина, шкала депрессий центра эпидемиологических исследований (CES-D), опросник Мориски-Грина, Монреальская шкала). Описаны анализируемые конечные точки в течение 1,5 лет. Подробно описываются основные методы статистической обработки полученных результатов.

В 3-й главе (результаты собственных исследований) изучены клинические и гемодинамические особенности острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у мужчин и женщин. Проведена оценка липидных нарушений и маркеров воспаления в острый период инфаркта миокарда в гендерном аспекте. Выявлены ассоциации полиморфизмов генов

тромбоцитарных рецепторов и метаболизма клопидогреля с факторами риска, клиническими событиями и исходами. Проведена оценка комбинаций изучаемых генов с исходами острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST. Определены маркеры прогнозирования неблагоприятных исходов у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST.

4-ая глава (обсуждение результатов) содержит полный анализ собственных результатов и выводов, их сопоставление с данными исследований в отечественной и иностранной литературе. В главе намечены дальнейшие перспективы данной проблемы.

Результаты научной работы оформлены в 7 выводах, представлены конкретные практические рекомендации. Выводы сформулированы четко, адекватно отражают основные задачи проведённых исследований, а практические рекомендации носят прикладной характер и направлены на усовершенствование методов прогнозирования смертности и неблагоприятного течения ИБС после эпизода острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, поэтому они будут полезны практикующим терапевтам и кардиологам.

Публикация результатов исследования.

По теме диссертации опубликованы 13 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, определенных ВАК Министерства образования и науки России, 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ, 7 тезисов в сборниках международных, российских научных конференций, конгрессов и съездов.

Соответствие автореферата диссертации основным положениям диссертации.

Автореферат в полной мере отражает основные результаты диссертационного исследования, написан по классической схеме, четко и лаконично.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями п. 9 «Положения» ВАК, написана грамотным литературным языком, легко читается. Результаты изложены последовательно. Принципиальных замечаний нет. В ходе прочтения работы возник следующий вопрос: «Как Вы объясните, что среди причин госпитализаций за 18 месяцев наблюдения очень редко была фибрилляция предсердий?»

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 специальностям 14.01.04 – внутренние болезни, является законченной научно-квалифицированной 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 существенное 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 № 1168 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:

доктор медицинских наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России,
кафедра кардиологии, функциональной и
клинико-лабораторной диагностики ИПО,
заведующий кафедрой
(14.01.04 – внутренние болезни)

Матюшин Геннадий Васильевич

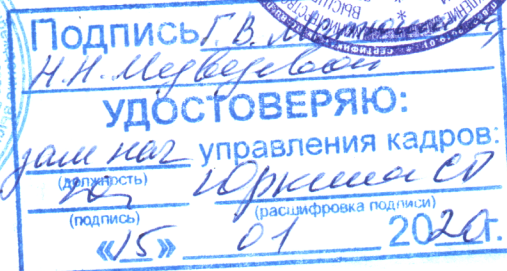
Адрес: 660022, Красноярский край, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, зд. 1
Приемная ректора: +7 (391) 220-13-95
Электронная почта: rector@krasgmu.ru

На обработку персональных данных
согласен _____

Подпись д.м.н., профессора Матюшина Г.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО
«Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.
Войно-Ясенецкого»
Минздрава России

д.м.н., профессор Мелведева Н.Н.



« 15 » января 2020 г.