

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор –
проректор по научной работе
Федерального государственного
автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Российский университет дружбы
народов»,

доктор философских наук, профессор
Н.С. Кирабаев

« 09 »

2017 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**Федерального государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования «Российский университет дружбы
народов» о научно-практической значимости диссертации
Гавриловой Натальи Евгеньевны «Интегрированные биомаркеры
неинвазивной оценки коронарного атеросклероза», представленной к
защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по
специальности 14.01.05 - кардиология**

Актуальность темы выполненной работы

Болезни сердечно-сосудистой системы, в основе которых лежит атеросклероз, остаются ведущей причиной смертности населения трудоспособного возраста в России и в мире. Одной из основных научных проблем является выявление новых предикторов поражения коронарных артерий. Диссертационное исследование Гавриловой Н.Е. посвящено поиску алгоритмов неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза, начиная с субклинического и до выраженного поражения, с целью стратификации

риска и уточнения показаний к проведению инвазивного обследования.

Принято считать, что неблагоприятный прогноз с высоким риском смерти связан с традиционными факторами риска на популяционном уровне, однако для предсказания индивидуального риска оказывается малоинформативным. Наличие таких известных факторов риска, как артериальная гипертензия, атерогенные дислипидемии, сахарный диабет, курение, стресс, не позволяет достоверно прогнозировать тяжесть коронарного атеросклероза. Единственным надежным методом диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий в настоящее время считается коронароангиография, однако ее проведение сопряжено с определенным риском для пациента. Следовательно, возникает необходимость поиска новых ранних маркеров атеросклероза, в первую очередь, субклинического.

Таким образом, комплексное исследование количественных биохимических и клинико-инструментальных показателей для изучения возможностей неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза является важной проблемой клинической кардиологии, решение которой позволит более точно определять наличие и выраженность коронарного атеросклероза и выбирать тактику лечения пациентов.

Связь выполненной работы с планом соответствующей отрасли науки и практической деятельности

Диссертационная работа Гавриловой Н.Е. выполнена в соответствии с научно-исследовательской работой ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России по теме «Изучение молекулярных механизмов атерогенеза в целях разработки методов ранней диагностики доклинического атеросклероза как основного патофизиологического механизма развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений» (№ государственной регистрации 01201352207 от 12.02.2013).

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне и соответствует общепринятым этическим принципам. Обоснованность сформулированных автором научных положений, выводов и практических рекомендаций определяется достаточным для выявления статистических закономерностей размером выборки (502 пациента, поступивших в ФГБУ «ГНИЦПМ» для проведения коронароангиографии; 205 пациентам из этой когорты выполнено дуплексное сканирование каротидных артерий, 310 пациентам – оценка субфракционного спектра липопротеинов низких плотностей), четко сформулированными критериями включения/ не включения в исследование, стандартизованным подходом к обследованию пациентов. Использованные лабораторные и инструментальные методы исследования полностью соответствуют поставленной цели и задачам, современны, высокоинформативны. Обоснован выбор биохимических показателей функционирования метаболических систем, участвующих в атерогенезе (включая маркеры липидного профиля, хронического воспаления, метаболизма жировой ткани, утилизации глюкозы, системы гемостаза). Риск развития сердечно-сосудистых осложнений оценен в среднесрочном (48 месяцев) проспективном наблюдении.

Для анализа полученных данных использованы современные и адекватные задачам методы статистической обработки. Для формирования интегрированного биомаркера применялось два методологических подхода: метод логистической регрессии с определением отношения шансов в однофакторных и многофакторных моделях и кумулятивный подход. Для оценки выживаемости использовали кривые выживаемости и модель пропорциональных рисков Кокса. Интерпретация и обсуждение результатов выполнены на основании изучения большого количества отечественных и зарубежных работ. Выводы и практические рекомендации соответствуют

цели и задачам, аргументированы, полностью основаны на результатах проведенных исследований, конкретны.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации данной работы следует считать обоснованными и достоверными.

Научная новизна исследования, полученных результатов

Работа Гавриловой Н.Е. характеризуется несомненной научной новизной. Автором убедительно доказано, что наличие атеросклеротического поражения каротидных артерий сопряжено с увеличением риска коронарного поражения. Разработан подход, при помощи которого предлагается выявить наличие и оценить выраженность коронарного атеросклероза с помощью бальной шкалы, учитывающей различную степень поражения каротидных артерий, включая значение толщины интима-медиа, количество атеросклеротических бляшек и степень стеноза.

Анализ биохимических маркеров показал, что с наличием коронарного атеросклероза связаны повышенный уровень глюкозы, триглицеридов и сниженный уровень адипонектина, а с выраженным поражением ассоциируются повышенная концентрация высокочувствительного С-реактивного белка и фибриногена.

Впервые в результате изучения субфракционного спектра липопротеинов низких плотностей автором разработан коэффициент К, который позволяет оценивать атерогенность липидного профиля даже при нормолипидемии и, таким образом, определять риск наличия поражения коронарных артерий у пациентов на фоне приема статинов.

В диссертационной работе Гавриловой Н.Е. изучен совокупный вклад клиничко-инструментальных и биохимических маркеров в детерминацию уровня риска и впервые предложены два комплексных показателя – для оценки риска наличия коронарного атеросклероза и его выраженности. Установлено, что риск наличия атеросклероза коронарных артерий

повышают мужской пол, поражение каротидных артерий более 45%, сниженный уровень адипонектина и повышенный коэффициент К. Показано, что выраженный коронарный атеросклероз ассоциируется с повышением толщины интима-медиа каротидных артерий, уровня высокочувствительного С-реактивного белка, снижением уровня адипонектина и повышением значения коэффициента К.

Используя мультимаркерный подход оценки риска, Гаврилова Н.Е. предложила методику расчета индивидуального интегрированного биомаркера (i-BIO), который позволяет неинвазивно диагностировать наличие и оценивать выраженность коронарного атеросклероза.

Значимость для науки и практической деятельности полученных автором результатов

На основании анализа ангиографических шкал автором выбран метод количественной оценки атеросклеротического поражения коронарных артерий, предложены и обоснованы отрезные точки по шкале Gensini Score, позволяющие выделить пациентов с отсутствием коронарного атеросклероза, минимальным/ умеренным и выраженным поражением коронарных артерий.

В результате проведенного исследования установлена диагностическая значимость интегрированных биомаркеров в определении наличия и выраженности коронарного атеросклероза. В своей работе Гаврилова Н.Е. впервые показала возможность использования кумулятивного подхода с целью определения величины индивидуального интегрированного биомаркера i-BIO для неинвазивной диагностики коронарного поражения, что открывает перспективы для совершенствования ранней диагностики и профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Сформулированные в диссертации Гавриловой Н.Е. практические рекомендации существенно дополняют возможности стратификации риска

пациентов и определения показаний к проведению инвазивного обследования и лечения.

Личный вклад автора

Диссертационное исследование имеет все признаки самостоятельной работы, личный вклад автора в которую определяется формулированием направления исследования, разработкой его дизайна и плана выполнения, выбором методов для работы. Автором самостоятельно сформулированы цель, задачи, положения, выносимые на защиту, проведен аналитический обзор литературы по изучаемой проблеме. Сбор, обобщение и систематизация первичных данных, а также анализ и изложение полученных результатов, формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично. Гаврилова Н.Е. лично готовила публикации, доклады по выполненной работе, внедрения результатов работы в практику.

Структура и содержание работы

Диссертационное исследование Гавриловой Н.Е., выполненное по специальности 14.01.05 – кардиология, полностью соответствует этой дисциплине. Работа написана в традиционном стиле, хорошим литературным языком, изложена на 190 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и заключения. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 30 рисунками. Библиографический список включает 310 источников, в том числе 54 отечественных и 256 зарубежных, большая часть которых опубликована за последние 5 лет.

Во введении автором обоснована актуальность выбранной темы, четко сформулированы цель и задачи работы, описана научная новизна полученных результатов, их прикладное значение.

В обзоре литературы автор представляет актуальные данные об эпидемиологии коронарной болезни сердца, визуальных и биохимических

маркерах атеросклероза, демонстрирует ограниченность существующих подходов к неинвазивной диагностике коронарного атеросклероза, логично обосновывая актуальность и цель выполнения диссертационной работы. В главе 2 представлена клиническая характеристика пациентов, подробно рассмотрены методы, используемые в диссертационной работе. Глава 3 изложена на 65 страницах и посвящена результатам собственных исследований, которые представлены последовательно, в соответствии с поставленными задачами. Описание клинических примеров позволяет продемонстрировать значимость предложенного автором коэффициента К как маркера повышенной атерогенности апо В-содержащих липопротеинов низких плотностей. Особо следует отметить раздел «Обсуждение полученных результатов», изложенный на 25 страницах, в котором автор не только сопоставляет собственные результаты с данными отечественных и зарубежных авторов, но и критически осмысливает существующие и предложенные подходы к стратификации пациентов по риску, формулирует ограничения проведенного исследования, обозначает перспективы дальнейшей разработки темы.

Выводы работы соответствуют поставленным задачам и полностью отражают результаты выполненного исследования. Практические рекомендации сформулированы четко, конкретны, основаны на полученных результатах и могут быть реализованы в реальной клинической практике.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

По теме диссертации опубликовано 30 печатных работ, из них 15 статей - в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Опубликованные работы полностью отражают результаты исследования. Результаты исследования представлены на многочисленных национальных и международных конгрессах. Получен патент на изобретение «Способ оценки атерогенности аполипопротеин В-содержащих липопротеинов».

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы Гавриловой Н.Е. могут быть использованы для составления методических рекомендаций для кардиологов, внедрены в кардиологическую практику работы поликлиник и стационаров, а также могут быть использованы в учебном процессе программ высшего профессионального образования в рамках дисциплины «кардиология».

Замечания к работе

Принципиальных замечаний и возражений по работе нет.

В диссертации встречаются орфографические и стилистические погрешности, отдельные опечатки.

Не все впервые полученные автором результаты нашли отражение в формулировании научной новизны работы. Этот раздел мог быть дополнен данными о предложенных и обоснованных отрезных точках шкалы Gensini Score для количественной оценки коронарного атеросклероза, формировании визуальной шкалы, позволяющей на основании степени поражения каротидных артерий оценивать наличие и выраженность коронарного атеросклероза.

Указанные замечания носят дискуссионный характер, не влияют на общую положительную оценку работу и не снижают ее научно-практическую ценность.

Заключение

Таким образом, диссертация Гавриловой Натальи Евгеньевны «Интегрированные биомаркеры неинвазивной оценки коронарного атеросклероза», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения и практические рекомендации, совокупность которых решает актуальную

проблему в области клинической кардиологии, имеющую важное социально-медицинское значение – разработку алгоритма неинвазивной диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий, от субклинического до выраженного, с применением интегрального биомаркера, позволяющего стратифицировать пациентов и выбирать оптимальную тактику ведения.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа полностью соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.05 – кардиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней медицинского института РУДН, протокол №10 от 28 февраля 2017 г.

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры пропедевтики
внутренних болезней медицинского
факультета МИ РУДН

Светлана Вадимовна Виллевалде

Директор медицинского института
ФГАОУ ВО «РУДН»,
доктор медицинских наук



Алексей Юрьевич Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов»
Министерства образования и науки Российской Федерации

Адрес: Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Тел.: 8(495)434-53-00
E-mail: rector@rudn.ru

В диссертационный совет Д 208.016.01

при ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Сокращенное наименование: РУДН
Фамилия Имя Отчество ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Ректор Филиппов Владимир Михайлович доктор физико-математических наук, профессор, академик РАО
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание, должность	Кирабаев Нур Серикович доктор философских наук философские науки 09.00.03 история философии профессор первый проректор - проректор по научной работе РУДН
Фамилия Имя Отчество ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Виллевальде Светлана Вадимовна доктор медицинских наук профессор профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Медицинского института РУДН
Список основных публикаций работников ведущей организации по тематике диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 5 публикаций)	1. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Воробьева М.А. Предикторы раннего ответа на стартовую высокодозовую липидснижающую терапию у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Клиническая фармакология и терапия. 2016. Т. 25. № 3. С. 37-41. 2. Воробьева М.А., Соловьева А.Е., Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д. Предикторы эффективности и безопасность высокодозовой липидснижающей терапии у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Евразийский кардиологический журнал. 2016. № 3. С. 140-141. 3. Вельмакин С.В., Троицкая Е.А., Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д. Характеристика параметров артериальной ригидности и субклинического атеросклероза у пациентов с ревматоидным артритом. Евразийский кардиологический журнал. 2016. № 3. С. 175-176. 4. Троицкая Е.А., Вельмакин С.В.,

Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д.
 Распространённость маркеров атеросклероза и артериальной ригидности у больных ревматоидным артритом. В сборнике: Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы материалы V Всероссийской конференции. 2016. С. 159-160. 5. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В. Терапия статинами и риск развития сахарного диабета. Эффективная фармакотерапия. 2015. №11. С. 26-33.

Адрес ведущей организации

Индекс	117198
Объект	РУДН
Город	г. Москва
Улица	ул. Миклухо-Маклая
Дом	6
Телефон	8(495)434-53-00
e-mail	rector@rudn.ru
Web-сайт	http://www.rudn.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Первый проректор-проректор по научной работе
 Федерального государственного автономного
 образовательного учреждения высшего
 образования «Российский университет дружбы народов»
 доктор философских наук, профессор



[Handwritten signature]

Н.С. Кирабаев

14 декабря 2016 г.

[Handwritten signature]