

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Орловой Яны Артуровны, на диссертацию Жаткиной Марии Васильевны «Комплексный подход к неинвазивной диагностике стенозирующего атеросклероза коронарных артерий», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. – Кардиология

### Актуальность темы

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний лидирует в структуре общей смертности во всех развитых странах мира. Совершенствование подходов к профилактике и ранней диагностике ишемической болезни сердца, несмотря на несомненные успехи медицины последних десятилетий, остается наиболее актуальной проблемой современной кардиологии.

Не умаляя значения общепризнанных традиционных факторов риска и разработанных на их основе шкал, используемых для прогнозирования сердечно-сосудистого риска на уровне популяции, при индивидуальном подходе в качестве альтернативы все чаще предлагается ориентироваться на поражение органов-мишеней. В связи с этим привлекательным является изучение показателей, отражающих их функциональное состояние. К таким показателям можно отнести как инструментальные, или визуализирующие параметры, так и лабораторные/биохимические маркеры.

В связи с этим несомненную актуальность приобретает изучение и анализ различных ассоциаций между клинико-инструментальными характеристиками доступных для визуализации сонных и бедренных артерий, и биохимико-метаболическими показателями крови, которые могут лечь в основу новых диагностических инструментов, позволяющих оценивать вероятность наличия коронарного атеросклероза. Решению именно этих актуальных задач и посвящена диссертационная работа М.В. Жаткиной.

## **Научная новизна и значимость полученных результатов для науки и практики**

Результаты, полученные в работе М.В. Жаткиной, имеют существенное научное и практическое значение, поскольку раскрывают новые стороны взаимосвязей между комплексными визуализирующими и биохимическими циркулирующими маркерами, с одной стороны, и наличием и выраженностью атеросклероза, с другой. Наряду с этим разработанные автором диагностические комплексы, шкалы и сформированный 5-ступенчатый диагностический алгоритм вносят большой вклад в неинвазивную оценку атеросклероза КА.

В работе впервые удалось показать, что использование известных клинико-инструментальных методов позволяет различить коронарный атеросклероз разной степени: так, для детекции субклинического поражения достаточно провести пробу Целермайера, сочетание пробы Целермайера и лодыжечно-плечевого индекса позволяет установить наличие атеросклероза любой степени, а для диагностики выраженного коронарного поражения необходимо дополнительно определить переднезадний размер левого предсердия.

Разработана визуальная шкала, включающая ультразвуковые характеристики атеросклеротических бляшек (АСБ) сонных и бедренных артерий, на основании которых автор предлагает верифицировать атеросклероз КА разной степени выраженности. Приоритет полученных данных подтвержден Патентом на изобретение.

На основании изучения стандартных биохимических показателей крови выявлены параметры, отражающие их связь с коронарным атеросклерозом и его выраженностью. Отобраны показатели, которые вошли в биохимическую модель, позволяющую стратифицировать наличие/отсутствие коронарного атеросклероза.

В результате исследования автором использован мультимаркерный подход и впервые выявлены комплексные взаимосвязи между



визуализирующими и биохимическими показателями, отражающими наличие и выраженность коронарного поражения. Достойным завершением работы стал разработанный ступенчатый алгоритм неинвазивной оценки атеросклероза коронарных артерий, включающий биохимические показатели крови и клиничико-инструментальные параметры. Алгоритм прост и удобен в применении и является важным шагом диагностического поиска коронарного атеросклероза.

Таким образом, и научная, и практическая ценность настоящей работы не вызывают сомнения, поскольку разработанный ступенчатый алгоритм, который в перспективе целесообразно преобразовать в электронную версию, может применяться как в работе врачей общей практики, кардиологов и терапевтов, так и в научных подразделениях для оценки риска коронарного атеросклероза.

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

Достоверность и надежность полученных в диссертации М.В. Жаткиной результатов базируются на строгом корректном дизайне, достаточном количестве обследованных пациентов (n=216), использовании адекватных клиничико-инструментальных и лабораторных/биохимических методов, а также привлечении сложного математического аппарата для статистической обработки данных.

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, обоснованы и аргументированы, базируются на фактическом материале и полностью отражают полученные результаты, их достоверность сомнений не вызывает.

#### **Общая характеристика работы, её содержания и завершенности в целом**

Диссертационная работа Жаткиной М.В. написана в традиционной форме, состоит из введения, четырех основных глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений,

списка литературы, включающего 319 источников из них 35 отечественных. Текст диссертации изложен на 163 страницах компьютерной верстки и иллюстрирован 19 таблицами и 16 рисунками.

Название работы полностью соответствует проведенному диссертационному исследованию.

Во введении сформулирована и аргументирована проблема исследования и обоснована ее актуальность; четко изложены цель и задачи, дана характеристика научной новизны и практической значимости работы. Цель и задачи соответствуют содержанию работы. Положения, выносимые на защиту и представленные в диссертационной работе, соответствуют полученным выводам работы. Вводный раздел диссертационной работы соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Обзор литературы читается легко и с большим интересом и является хорошим базисом для проведения диссертационного исследования. Обзор представляет собой анализ современных позиций по проблеме атеросклероза, его мультифокальности, возможностях диагностики. Подробно описаны определяемые в крови биохимические маркеры, ассоциированные с атеросклерозом, представлены новые данные о маркерах коронарного поражения. Анализ литературы убедительно свидетельствует о высокой актуальности исследования.

В главе «Материалы и методы» четко отражен дизайн исследования; подробно описано формирование групп пациентов, изложены методология и методы исследования, как инструментальные, так и лабораторно/биохимические; представлены методы статистического анализа.

Использованные автором в процессе работы над диссертацией методы исследования современные, информативные, воспроизводимые, адекватные для решения поставленных задач.

К несомненным достоинствам диссертационной работы М.В. Жаткиной следует отнести построение и анализ математических моделей, формируемых с включением разных комбинаций клинических параметров и



показателей важнейших биохимических процессов, что позволило получить интересные данные и на их основе сформировать диагностический алгоритм детекции коронарного атеросклероза и его выраженности.

В главе «Результаты» представлена клиническая характеристика участников исследования, тщательно описаны все этапы анализа полученных данных. Большое внимание в работе уделено двум основным направлениям. Во-первых, подробно изучены и оценены ультразвуковые параметры АСБ в сонных и брахицефальных артериях, обоснован их выбор, определены пороговые значения. С использованием таких параметров, как высота максимальной АСБ, средняя и максимальная степени стенозов, сформированы диагностические комплексы и разработана визуальная шкала, оценивающая наличие и степень выраженности атеросклероза коронарных артерий.

Во-вторых, изучены биохимические маркеры крови, отражающие разные патогенетические звенья атеросклероза. На основании сравнительного анализа выявлены биохимические показатели крови, ассоциированные как с наличием атеросклероза коронарных артерий в целом, так и со степенью выраженности коронарного поражения. Автору удалось показать, что единственным метаболическим нарушением, свидетельствующим о субклиническом поражении, является дисфункция эндотелия (снижение уровня метаболитов оксида азота, NO). Интересно, что атеросклероз коронарных артерий любой степени ассоциирован с повышенным уровнем в крови глюкозы, С-реактивного белка, креатинина и сниженным уровнем метаболитов NO, тогда как о выраженном коронарном поражении свидетельствуют повышенные уровни глюкозы, ХС неЛВП, вчСРБ, креатинина и сниженные уровни ХС ЛВП и адипонектина

Разработана биохимическая модель, включающая глюкозу, вчСРБ, креатинин и адипонектин, которая оказалась значима для определения атеросклероза КА. С использованием биохимической модели, визуальной

шкалы и клинико-инструментальных параметров разработан ступенчатый алгоритм неинвазивной диагностики атеросклероза КА.

Результаты изложены четко, хорошо иллюстрированы рисунками и таблицами и активно обсуждаются автором в главе «Обсуждение», где полученные данные сопоставляются с данными, полученными в других исследованиях, что служит логическим обоснованием следующих далее выводов и практических рекомендаций.

В заключении работы кратко изложена суть исследования. Выводы диссертации в целом соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации, положения, выносимые на защиту, вытекают из изложенного материала и подтверждены результатами, полученными в ходе исследования.

Автореферат оформлен в классическом стиле, полностью соответствует содержанию диссертационной работы и четко отражает её суть. Диссертация и автореферат соответствуют специальности 3.1.20. – Кардиология. Принципиальных замечаний к материалам, изложенным в диссертации и в автореферате нет. Однако возникает следующий вопрос. В целом ряде исследований для скрининга коронарного атеросклероза использовалось измерение жесткости магистральных артерий. Не считаете ли Вы, что показатель скорости пульсовой волны мог повысить достоверность неинвазивной оценки наличия и выраженности коронарного атеросклероза?

Вопрос носит исключительно дискуссионный характер и не снижает научно-практической ценности работы.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Жаткиной М.В. «Комплексный подход к неинвазивной диагностике наличия и выраженности стенозирующего атеросклероза коронарных артерий», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, академика Драпкиной О.М. и доктора биологических наук, профессора Метельской В.А., и



представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. – Кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой сформулированы и обоснованы научные положения, совокупность которых можно определить как решение актуальной научно-практической задачи в области кардиологии – по улучшению неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза.

По своей актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической, практической значимости и достоверности диссертационная работа М.В. Жаткиной полностью соответствует всем требованиям ВАК, в т. ч. п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции от 21.04.2016 г №335, от 05.08.2016 №748 и др.) предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, М.В. Жаткина заслуживает присуждение ей искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. (Кардиология).

Официальный оппонент:

Заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний обособленного подразделения Медицинский научно-образовательный центр (МНОЦ) ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», доктор медицинских наук, доцент (научная специальность 14.01.05 – кардиология),  
ученый секретарь МНОЦ МГУ



*Orlova*  
Орлова Яна Артуровна

«13» октябрь 2022 г.

Медицинский научно-образовательный центр (МНОЦ) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» (119192, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27 корп. 10).

Тел: +7 (495) 531 27 43, сайт: mc.msu.ru, e-mail: YAOrolova@mc.msu.ru



**В диссертационный совет 21.1.039.01 (Д 208.016.01)**

на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Петроверигский пер., д.10, стр.3, г. Москва, 101990)

**СВЕДЕНИЯ**

об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Жаткиной Марии Васильевны на тему: «Комплексный подход к неинвазивной диагностике наличия и выраженности стенозирующего атеросклероза коронарных артерий». 3.1.20. – Кардиология, медицинские науки

Фамилия, Имя, Отчество, дата рождения, гражданство	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента	Занимаемая должность в организации	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (за последние 5 лет)
Орлова Яна Артуровна, 14.07.1966 г.р., Российская Федерация	Доктор медицинских наук, 14.01.05 (3.1.20) – кардиология, медицинские науки, доцент.	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета	Заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний обособленного подразделения Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»	<p>1. Акоюн А.А., Стражеско И.Д., Кляшторный В.Г., Орлова Я.А. Биологический возраст сосудов и его связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2022. – Т.21. – №1. – С. 2877. doi:10.15829/1728-8800-2022-2877.</p> <p>2. Akopyan A, Strazhesko I, Turchina T., Orlova I. The association of arterial biological age, genetic traits and cardiovascular risk factors. Biomarkers - 2021. - Т.23. – №1. – С. 322. doi: 10.1002/ejhf.2297.</p> <p>3. Akopyan A, Strazhesko I, Orlova I. Pace of arterial aging and its association with cardiovascular risk factors. European Heart Journal. – 2021. Т. 42. – № 1. – С. 3395. doi: 10.1093/eurheartj/ehab724.3395.</p> <p>4. Karanadze NA, Begrambekova J.Julia, Borisov EN, Orlova IA. Cardiac and noncardiac factors influencing CPET variables in HF patients. European Journal of Heart Failure. – 2021. - №23.2. - С.141.</p> <p>5. Акоюн А.А., Кириллова К.И., Стражеско</p>



	<p>Имени М.В. Ломоносова 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, дом 27, корпус 10</p>		<p>И.Д., Орлова Я.А. Связь полиморфизма генов AGT, ACE, NOS3 с субклиническими изменениями артериальной стенки и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Клиническая практика. – 2020. - Т.11. - №1. – С. 30-41. doi: 10.17816/clinpract18572.</p>
--	---	--	---

Согласна на обработку персональных данных:

*Я.А. Орлова* Орлова Я.А.  
«05» *сентября* 2022г.

Заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний обособленного подразделения Медицинский научно-образовательный центр (МНОЦ) ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», доктор медицинских наук, доцент,  
ученый секретарь МНОЦ МГУ



Орлова Я. А.