

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента Козлова Ивана Генриховича на диссертационную работу Плотниковой Марии Олеговны на тему «Клинико-эпидемиологические и иммунопатофизиологические особенности острых форм ишемической болезни сердца у лиц молодого и среднего возраста», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 – кардиология, 3.2.7 – аллергология и иммунология

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на сегодняшний день остаются одной из важнейших проблем современной медицины. Несмотря на совершенствование методов профилактики, диагностики и лечения, заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии остается высокой. По одним из последних данных от ССЗ страдают более 500 миллионов человек на Земле, уровень летальности от которых неуклонно растет, составляя 18,6 миллионов смертей ежегодно. Только своевременное применение патогенетически обоснованной терапии позволит избежать фатальных последствий данной патологии, для чего необходимо иметь ряд диагностических маркеров, которые возможно использовать в первые часы от появления клинических симптомов.

Ввиду вышеизложенного, диссертационная работа Плотниковой М.О. является актуальной с научной и практической точки зрения. В рассматриваемой работе представлены статистические данные, раскрывающие особенности распространённости острых форм ССЗ на территории Орловской области среди лиц трудоспособного возраста, а также произведена оценка информативности использования иммунологических биомаркеров в качестве диагностических тестов при остром коронарном синдроме.

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

Анализ современных источников литературы, достаточный объем исследования, адекватные поставленным задачам подходы, применение



современных методов лабораторного исследования, соответствие дизайна цели и задачам, а также тщательный анализ полученных результатов, позволяют признать обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Используемые в диссертации экспериментальные подходы и методы исследования базируются на известных и проверяемых фактах. Положения, выносимые на защиту, выводы диссертации, определенные результатами исследования, соответствуют содержанию работы, поставленной цели и задачам.

**Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность результатов и обоснованность выводов базируются на соответствии проведенного исследования с основными принципами доказательной медицины, достаточном объеме исследований, корректной статистической обработке данных, в том числе с помощью непараметрических методов статистики, применяемых для малых выборок, с использованием современных программ статистического анализа. Это позволило получить соискателю новые научные данные.

В частности, впервые получены данные об изменении продукции белков WNT-сигнального пути, а также биомаркеров митохондриальной дисфункции при острых формах ишемической болезни сердца (ИБС).

Плотниковой М.О. из достаточно большого спектра изученных в работе лабораторно-инструментальных показателей выделены основные, которые могут служить достоверными критериями для оценки тяжести состояния и исхода острого коронарного синдрома у лиц молодого и среднего возраста. В связи с чем, особый интерес представляет разработанная автором прикладная компьютерная программа «Калькулятор расчета вероятностного исхода острого коронарного синдрома».



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

Научно-практическая ценность результатов диссертационного исследования определяется прежде всего тем, что детально и комплексно проанализирована в структуре заболеваемости системы кровообращения в Орловской области распространенность острых форм ИБС, определена их роль в структуре общей смертности, а также на региональном уровне проведена оценка качества жизни и установлена прогностическая значимость факторов сердечно-сосудистого риска у лиц молодого и среднего возраста с ИБС.

В связи с тем, что до настоящего времени вопросы о роли иммунной системы в патогенезе острых форм ИБС остаются неразрешенными, автору удалось получить новые данные о состоянии WNT-сигналинга, митохондриальной дисфункции, цитокиновом и оксидантном статусе при острых формах ИБС у больных молодого и среднего возраста, которые позволяют расширить современные представления об иммунопатофизиологическом механизме развития ИБС, а также патогенетически обоснованно дополнить список перспективных биомаркеров для диагностики неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома.

Теоретические положения, сформулированные в ходе исследования, внедрены в учебный процесс кафедры внутренних болезней и кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», кафедры факультетской терапии медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Работа Плотниковой М.О. имеет не только теоретическое, но и прикладное значение, о чем свидетельствуют внедренные результаты научного исследования в практическую деятельность региональных лечебно-профилактических учреждений здравоохранения (БУЗ Орловской области



«Орловская областная клиническая больница» и БУЗ Орловской области «Поликлиника №3»).

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Полученные данные могут служить теоретическим базисом для дальнейшей разработки патогенетически обоснованных и направленных схем курации пациентов с острыми формами ИБС. Разработанная автором прикладная компьютерная программа для диагностики вероятностного исхода острого коронарного синдрома может быть использована для верификации исхода острых форм ИБС в кардиологических отделениях стационаров, а модифицированный опросник оценки качества жизни и факторов риска ССЗ – в работе специалистов амбулаторно-поликлинического звена.

### **Содержание диссертации, ее завершенность**

Диссертационная работа Плотниковой М.О. носит целостный и завершенный характер. Работа состоит из введения, шести глав, общего заключения, выводов, приложений, списка использованной литературы и сокращений. Работа иллюстрирована 29 рисунками и 20 таблицами, представлены 2 клинических примера. Список литературы актуальный, содержит большое количество зарубежных источников, существенная часть которых не старше 5 лет.

Во введении автор обосновывает актуальность темы, формулирует цель работы, ставит конкретные задачи для ее реализации, определяет научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования, кратко описывает методологию, обозначает ключевые положения, выносимые на защиту, также здесь представлены сведения о личном вкладе автора, публикациях по теме исследования.

Обзор литературы содержит актуальные сведения по изучаемой проблеме. Подробно представлены имеющиеся в литературе данные о



распространенности ИБС и факторов риска ССЗ, современные представления о патогенезе и подходах к диагностике острых форм ИБС. Достоинствами обзора литературы является его четкое структурирование, логическая последовательность и ясность изложения.

Во второй главе автор рассматривает методические вопросы исследования. Особенно стоит отметить проведенное ретроспективное исследование, включающее 18214 историй болезней пациентов с острыми формами ИБС. Автором, кроме того, выполнен анализ 353 случаев острого коронарного синдрома у пациентов молодого и среднего возраста, проживающих на территории Орловской области. Группа сравнения подобрана верно, полностью соответствует гендерно-возрастному составу исследуемых. Организация и проведение аналитических и экспериментальных исследований соответствовали этическим принципам.

Дизайн исследования выстроен с соблюдением логики этапности научной работы. Автором использован ряд высокотехнологичных лабораторных методов, в работе проведена статистическая обработка полученных данных с выбором непараметрических критериев, рекомендуемых для сравнения малых выборок. Для разработки прогностических моделей вероятностного исхода острого коронарного синдрома соискателем применены возможности языка программирования Python, а итоговые задачи классификации были решены методами машинного обучения (логистической регрессии, опорных векторов, случайного леса, градиентного бустинга и стохастического градиента). Все представленные методы адекватны поставленным задачам, не вызывают сомнений с точки зрения достоверности полученных результатов.

В третьей главе Плотникова М.О. рассматривает вопросы распространения острых форм ИБС в Орловской области и их роль в структуре смертности от болезней системы кровообращения. Также, оценено качество жизни пациентов и распространённость факторов риска ССЗ, произведена их



оценка в баллах. В частности, на основании проведенного анализа, автором составлен портрет пациента с ИБС, характерный для данного региона.

В четвертой главе представлены результаты исследования по изучению WTN-сигнального пути пациентов с острыми формами ИБС и сравнительный анализ. Показано, что биомаркеры данных патофизиологических процессов имеют существенные как внутригрупповые различия, так и со здоровыми лицами. Также определена «точка отсечения» для  $\beta$ -катенина и пороговые значения WIF-1, оценена их информативность в диагностике острого ишемического процесса миокарда. Описана возможность использования склеростина в качестве потенциального биомаркера патологической внекостной кальцификации.

В пятой главе проведено исследование цитокинового статуса, маркеров оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции при остром инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии у лиц молодого и среднего возраста. Выявлена гиперпродукция про- и противовоспалительных цитокинов, определены «точки отсечения» оксида азота, миелопероксидазы и ИЛ-6.

Шестая глава посвящена использованию методов машинного обучения для построения моделей вероятностного исхода острого коронарного синдрома. Разработана прикладная программа для ЭВМ, позволяющая верифицировать диагноз инфаркта миокарда на основании использования изученных в исследовании биомаркеров с высокой точностью.

Обобщенный анализ полученных результатов приведен в заключении, которое характеризуется стилистической выдержанностью. Обращает на себя внимание стремление автора не просто перечислить и обсудить собственные результаты, но и представить вниманию цельную и обобщенную картину проявлений острых форм ИБС, объединенных единым патогенетическим процессом.

Выводы отражают основные результаты исследования, и в полной мере раскрывают поставленные перед автором задачи.



По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 5 - в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 1 статья - входящая в международную реферативную базу данных и систему цитирования Scopus, PubMed. Публикации автора имеют научную ценность и полностью отражают содержание научно-квалификационной работы. Результаты исследования и основные положения диссертационной работы были неоднократно представлены и обсуждены на научных конференциях всероссийского и международного уровня.

**Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации,  
мнение о научной работе соискателя в целом**

В целом работа представляет собой завершённое научно-квалификационное исследование, в полной мере отвечающее всем установленным требованиям, соответствующее заявленным научным специальностям. Текст построен логично. Заявленные цели и задачи исследования в работе решены. Автореферат полностью соответствует тексту диссертации. Принципиальных замечаний по работе нет.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Плотниковой М.О. на тему «Клинико-эпидемиологические и иммунопатофизиологические особенности острых форм ишемической болезни сердца у лиц молодого и среднего возраста», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 – кардиология, 3.2.7 – аллергология и иммунология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и прикладные аспекты, совокупность которых можно классифицировать как решение научной задачи по изучению иммунопатофизиологических особенностей острых форм ишемической болезни сердца у лиц молодого и среднего возраста, имеющей важное значение для медицины.



По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. «О порядке присуждения ученых степеней» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2013, № 40, ст. 5074; 2016, № 18, ст. 2629; № 32, ст.5125; 2017, № 23; ст. 3347; 2018, № 41, ст. 6260; 2021, № 13, ст. 2252), в редакции Постановления Правительства РФ от 11.09.2021г. № 1539, а ее автор Плотникова М.О. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 – кардиология, 3.2.7 – аллергология и иммунология.

Доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры организации и управления  
в сфере обращения лекарственных средств  
Института профессионального образования  
Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения  
высшего образования Первый Московский  
государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)  
Министерства здравоохранения РФ

И.Г. Козлов

119991 г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)  
Тел.: +7(499) 248-05-53; E-mail: [rektorat@sechenov.ru](mailto:rektorat@sechenov.ru)



Забераю  
Секлясина О.В.

26 декабря 2022