

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (специальность 3.1.20. Кардиология, 1.5.7. Генетика), руководителя Института персонализированной терапии и профилактики Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации, Мешкова Алексея Николаевича на диссертационную работу Рожкова Андрея Николаевича «Особенности профиля циркулирующих регуляторных РНК у пациентов с различными стадиями атеросклероза по данным МСКТ», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Актуальность избранной темы

Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза остаются ведущей причиной смерти во всем мире и в Российской Федерации. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), патогенетическую основу которой составляет коронарный атеросклероз, является доминирующей причиной кардиоваскулярной смертности.

Атеросклероз представляет собой системный воспалительный процесс, характеризующийся накоплением липидных отложений на стенках артерий с образованием атеросклеротических бляшек. Патогенез заболевания включает несколько последовательных стадий: начальное повреждение эндотелия, накопление липопротеинов низкой плотности, воспалительную реакцию с участием макрофагов и формирование фиброзной капсулы. Ключевым аспектом

является формирование уязвимых атеросклеротических бляшек, склонных к разрыву и тромбозу, что приводит к сердечно-сосудистым катастрофам.

В последние годы возрос интерес к изучению циркулирующих микроРНК, которые участвуют в ключевых процессах атерогенеза, включая эндотелиальную дисфункцию, воспаление, пролиферацию гладкомышечных клеток и стабильность атеросклеротических бляшек.

Особое значение имеет неинвазивная оценка уязвимости атеросклеротических бляшек, поскольку это позволяет более точно стратифицировать риски и оптимизировать терапевтическую стратегию. Использование КТ-ангиографии в сочетании с анализом лабораторных маркеров, указывающих на активность атеросклеротического процесса, включая циркулирующие микроРНК может существенно повысить точность прогнозирования сердечно-сосудистых событий.

Определение профиля циркулирующих микроРНК открывает новые возможности для диагностики и лечения атеросклероза. Данное направление особенно актуально в контексте развития персонализированной кардиологии, где индивидуальный молекулярный профиль пациента может определять выбор оптимальной терапевтической стратегии. Указанные аспекты определяют актуальность исследования Рожкова Андрея Николаевича.

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

Обоснованность научных положений диссертации, выводов и практических рекомендаций обусловлена достаточным объемом исследовательской работы, использованием современных методов исследования, корректным анализом и

интерпретацией данных. Для решения поставленных задач автором был разработан логичный и классический для данного типа работ дизайн исследования.

План работ, этапы, использованные методы адекватны поставленным задачам, и отвечают современным требованиям к научным работам. Достоверность результатов работы подтверждается достаточным количеством наблюдений. В работе использованы современные инструментальные и лабораторные методы исследования. Полученные данные на основании достаточного количества материала, а также статистическая обработка с помощью современных методов математического анализа позволили автору сделать аргументированные выводы и дать важные практические рекомендации, соответствующие задачам исследования. При обсуждении результатов выполнен анализ достаточного количества опубликованных работ.

Выводы и рекомендации объективны, логично вытекают из результатов исследования и демонстрируют аспекты, позволяющие повысить эффективность оказания медицинской помощи пациентам с атеросклерозом и ишемической болезнью сердца.

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах написания диссертации от постановки целей и задач до анализа и изложения полученных результатов.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации, полученные данные основаны на достаточном объеме клинического материала. При проведении исследования использовались современные сертифицированные приборы для инструментальных (640-срезовый мультиспиральный компьютерный томограф последнего поколения Canon Aquilion

ONE) и лабораторных методов обследования с использованием микрочипов miScript (Qiagen) на первом этапе на 16 пациентах и ПЦР реального времени с обратной транскрипцией наборами TaqMan (Thermo Fisher Scientific) на 83 пациентах. Полученные результаты исследования достоверно обоснованы проведенным статистическим анализом с использованием современного программного обеспечения. Проведенный объем работы исследования достаточен для обоснования выводов. Лабораторные и инструментальные методы исследования логично дополнены клиническими исследованиями, материалы и методы соответствуют поставленным целям и задачам.

Научная новизна данного исследования заключается в проведенном впервые анализе уникальных профилей циркулирующих микроРНК ассоциированных с воспалением у пациентов как с имеющимися атеросклеротическими изменениями коронарных артерий, определенными по данным МСКТ, так и в группе пациентов без атеросклероза. Выделение групп пациентов по типам атеросклеротических бляшек при сравнении с контролем позволило определить уникальные различия экспрессии miR-143-4p и miR-181b-5p для уязвимых и стабильных атером соответственно. Кроме того, выявлены значимые ассоциации ряда микроРНК с показателями расчетного риска сердечно-сосудистых осложнений, определенного по валидированным международным шкалам SCORE2, Framingham, ACC/ANA и MESA. Все вышперечисленное определяет достоверность и новизну результатов диссертационного исследования Рожкова А.Н.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Выполненное диссертационное исследование обладает несомненной практической ценностью и убедительным научным потенциалом. Ввиду актуальности изучаемой проблемы, выводы и практические рекомендации,

сформулированные автором, позволяют улучшить диагностические возможности в отношении атеросклероза, особенно поражений высокого риска. Полученные Рожковым А.Н. данные указывают на возможность использования оценки уровней циркулирующих miR-143-3p в качестве маркеров уязвимых фиброатером, а miR-181b-5p в качестве показателя процесса кальцификации бляшки, причем последние данные получены впервые в мировой науке. Таким образом использование профилей циркулирующих микроРНК позволяет не просто оценить факт наличия коронарного атеросклероза неинвазивным путём, но и оценить его тяжесть, а также на ранних этапах дифференцировать уязвимые и стабильные поражения, что может напрямую повлиять на терапевтическую тактику.

Диссертационная работа Рожкова Андрея Николаевича также имеет несомненную теоретическую значимость на стыке кардиологии, патофизиологии и генетики, поскольку раскрывает новые аспекты в вопросах прогрессирования и ремоделирования фиброатеромы. Кроме того, использование оценки индивидуальных профилей циркулирующих микроРНК в качестве дополнительных переменных позволит персонализировать классические, популяционные методы оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики клинической Института медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по направлению специальности 3.1.20. Кардиология.

Таким образом, представленная работа имеет большое практическое значение, что позволяет использовать полученные автором результаты в работе профильных учреждений.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспортам научных специальностей 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, пунктам 3, 6, 11 и 13, паспорта кардиологии.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ индексируемых в международных базах данных.

По результатам диссертационной работы Рожкова А.Н. опубликовано 8 печатных работ, в том числе 5 оригинальных исследований, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed).

Структура и содержание диссертации

Диссертация построена по классической схеме, изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы, включающего 279 источников, из них 16 отечественных. Текст диссертации иллюстрирован 14 таблицами и 15 рисунками.

Во введении обоснована актуальность работы, определены предмет и объект исследования, его научная новизна, сформулированы цели и задачи, приведены основные положения, выносимые на защиту.

Подробно представлен обзор имеющейся по теме мировой литературы, описан новый класс молекул – регуляторных РНК, отражена их роль в процессах

липидного обмена, атеросклероза, ишемической болезни сердца. Также рассмотрена роль КТ-методов диагностики в современной стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений. Материалы и методы, использованные в диссертационной работе, подробно описаны. Статистическая обработка проведена в соответствии с современными требованиями. Результаты исследования изложены логично и последовательно. Обсуждение полученных результатов в должной степени подробное. Имеется достаточно подробное сопоставление собственных результатов с данными мировой литературы.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из полученных результатов и их обсуждения, отличаются новизной и обладают несомненной научно-практической значимостью.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации соответствует требованиям ГОСТ. В нём отражены актуальность диссертационной работы, степень разработанности темы, цели и задачи научной работы, новизна исследования, теоретическая и практическая значимость диссертационной работы, апробация результатов, положения, выносимые на защиту; кратко изложены материалы и методы исследования; дано краткое описание результатов исследования, их достоверность и обоснованность; сформулированы выводы и практические рекомендации; представлен перечень работ автора по теме диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в полном соответствии с необходимыми требованиями. В диссертационной работе приведены практические рекомендации по использованию полученных результатов и сформулированных научных выводов. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В рамках диссертационной работы не рассматривались пациенты с сахарным диабетом, составляющие значимую долю в популяции с атеросклерозом и сердечно-сосудистыми осложнениями. Невключение таких пациентов объясняется относительно небольшой исследуемой выборкой, а также возможным существенным влиянием сахарного диабета на индивидуальный профиль циркулирующих микроРНК.


Заключение

Диссертационная работа Рожкова Андрея Николаевича на тему: «Особенности профиля циркулирующих регуляторных РНК у пациентов с различными стадиями атеросклероза по данным МСКТ» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена задача неинвазивной диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий при помощи оценки профиля циркулирующих микроРНК. Вышеперечисленное имеет важное значение для специальности 3.1.20. Кардиология и соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом

ректора от 06.06.2022.г No 0692/P, (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/P от 24 мая 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Рожков Андрей Николаевич заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (специальность 3.1.20. Кардиология, 1.5.7. Генетика), руководитель Института персонализированной терапии и профилактики Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации,


Мешков Алексей Николаевич

24.10.2025 г.

Подпись Мешкова А.Н. заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук,




Поддубская Елена Александровна

Мешков Алексей Николаевич

Адрес места работы: 101000, Петроверигский пер., 10, стр. 3, Москва Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Должность: руководитель Института персонализированной терапии и профилактики

Телефон организации: +7 (495) 212-07-13

Сайт организации: gnicpm.ru

E-mail оппонента: meshkov@lipidclinic.ru