

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой терапии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России Ларисы Анатольевны Хаишевой на диссертационную работу Ерёменко Алексея Михайловича «Молекулы адгезии в диагностике и прогнозе острого коронарного синдрома у больных молодого возраста», представленную к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. - внутренние болезни (медицинские науки)

### Актуальность избранной темы диссертации

В последние годы отмечается отчетливая тенденция к увеличению распространенности ишемической болезни сердца среди молодого населения. Эта тенденция, наблюдаемая во всем мире, требует углубленного изучения патогенетических механизмов развития ОКС именно в возрастной группе 18–50 лет, поскольку экстраполяция данных, полученных на пациентах старшего возраста, может быть некорректной.

Диагностическая значимость молекул адгезии при ОКС в молодом возрасте изучена недостаточно, оценка адгезивной функции эндотелия у этой категории больных будет полезна для получения дополнительных маркеров воспалительного и тромботического рисков. Провоспалительная стимуляция эндотелия при ОКС сопровождается повышенной экспрессией селектинов (Е-, L-, Р-селектинов), которые опосредуют начальный этап взаимодействия лейкоцитов с эндотелием, в то время как молекулы адгезии 1-го типа – межклеточная (ICAM-1) и сосудистая (VCAM-1) – отвечают за их плотную адгезию. В результате усиления адгезионной активности увеличивается время контакта лейкоцитов с эндотелием и медиаторами воспаления, что играет важную роль в формировании пристеночных тромбов в атеросклеротически измененных коронарных артериях. Исследования показывают, что активация эндотелия с повышением VCAM-1, Е-селектина и ICAM-1 способствует адгезии лейкоцитов, особенно моноцитов, в зоне инфаркта, что приводит к увеличению размера повреждения миокарда. Продемонстрировано, что уровень VCAM-1 коррелирует с размером инфаркта, оцененным методом магнитно-резонансной томографии, и обратно коррелирует с фракцией выброса левого желудочка. Применительно к молодым пациентам эта взаимосвязь остается малоизученной.

Установлено, что концентрация ICAM-1 в 1-е сутки заболевания (до чрескожного коронарного вмешательства) является независимым предиктором неблагоприятного годового прогноза у молодых пациентов, перенесших ОКС. Особенности динамических изменений ICAM-1, L- и Р-селектинов, сопряженные

с различными клиническими вариантами ОКС, отражают патогенетические особенности острых форм ИБС и послужат основой для новых подходов к лечению, что будет способствовать оптимизации медикаментозной терапии.

На основании вышеизложенного диссертационная работа А.М. Ерёменко, целью которой стала определение прогностического значения селектинов, молекул межклеточной и сосудистой адгезии 1 типа у больных молодого возраста с острым коронарным синдромом является несомненно актуальной.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций**

Достоверность и обоснованность результатов диссертационной работы обеспечиваются строгим методологическим подходом, соответствующим принципам доказательной медицины. Применение современных и информативных методов исследования, включая углубленный анализ селектинов и молекул адгезии, позволило получить клинически значимые данные. Статистическая обработка материала выполнена с использованием многофакторного анализа в соответствии с актуальными нормативами, что придает выводам аргументированный характер. Четкая постановка цели и задач, а также корректная интерпретация полученных результатов на основе сравнительного анализа клинико-лабораторных показателей подтверждают научную состоятельность работы. Таким образом, объем проведенных исследований является достаточным для обоснования степени достоверности положений, выводов и практических рекомендаций, представленных в диссертации.

Обоснованность и достоверность выводов и практических рекомендаций диссертационной работы подтверждаются продуманным дизайном исследования, включающим комплексное обследование репрезентативной выборки (100 пациентов с ОКС и 40 здоровых лиц) с углубленным изучением селектинов и молекул адгезии. Дизайн исследования характеризуется проспективным характером наблюдения, охватывающим стационарный этап, а также отдаленные периоды (1 год и 9 лет после индексного события), что обеспечило высокую доказательную базу для сформулированных научных положений.

### **Новизна результатов диссертационной работы и значимость полученных результатов для науки и практики**

Диссертационное исследование Ерёменко А.М. «Молекулы адгезии в диагностике и прогнозе острого коронарного синдрома у больных молодого возраста» позволяет расширить представления о патогенезе ОКС у лиц молодого

возраста. Полученные данные демонстрируют, что в основе патогенеза в возрастной группе 25-44 года лежит выраженная адгезивная дисфункция эндотелия. Установлено, что элевация сегмента ST ассоциирована с ростом ICAM-1, формирование Q-инфаркта - с повышением L-селектина и ICAM-1, а трансформация в нестабильную стенокардию - со снижением P-селектина, что углубляет понимание молекулярных механизмов разных форм заболевания. Доказано, что один и те же факторы риска (курение, ожирение, нарушение липидного обмена) могут то-разному модулировать адгезивную функцию эндотелия у молодых пациентов, что требует пересмотра моделей стратификации риска для этой возрастной группы. Полученные данные создают теоретическую базу для выделения молекулярных подтипов ОКС у молодых пациентов, различающихся по патогенетическим механизмам и прогнозу.

### **Оценка содержания и оформления диссертации, её завершенности**

Диссертация Ерёменко А.М. изложена на 169 страницах, написана согласно традиционной схеме, состоит из следующих глав: введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственного исследования, заключения с обсуждением результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. В диссертации приведены ссылки на 202 литературный источник, из них 94 работ отечественных авторов и 108 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 28 рисунками и 36 таблицами и 2 клиническими примерами.

Обзор литературы представляет собой критический анализ современных отечественных и зарубежных источников, посвященных эпидемиологии ИБС, патофизиологии ОКС и роли селектинов с молекулами адгезии в развитии коронарной патологии. Отличительной чертой обзора является его проблемно-ориентированный характер: автор не только систематизирует накопленные знания, но и выявляет дискуссионные вопросы, подчеркивая противоречивость данных о взаимосвязи изучаемых молекулярных маркеров с клиническими проявлениями ИБС. Демонстрация отсутствия единой научной концепции, объясняющей вклад адгезивных молекул в прогрессирование заболевания, создает убедительное обоснование для постановки цели и задач собственного исследования, подчеркивая его актуальность и научную значимость.

Глава «Материалы и методы» содержит подробное описание методологии исследования, принципов формирования групп, дизайна исследования, используемых лабораторных, инструментальных и статистических методов, что свидетельствует о полном понимании автором цели исследования и стремлении наиболее грамотно решить поставленные задачи. Проведённый статистический анализ данных подтвердил научную достоверность полученных результатов, обеспечив надёжность выводов исследования.

В главе собственных данных последовательно охарактеризовано состояние селектинов и молекул адгезии при ОКС, выявлена их взаимосвязь с клинико-лабораторными и морфологическими особенностями ИБС, а также с прогнозом при ОКС. Диссертантом установлено, что у пациентов молодого возраста с ОКС наблюдается повышение содержания в крови Р-селектина и ICAM-1 как в первые сутки, так и на 7-е сутки заболевания, а уровня VCAM-1 на 7-е сутки после проведения ЧКВ. Обнаруженная автором взаимосвязь селектинов с «традиционными» факторами сердечно-сосудистого риска подтверждает их значимую вовлечённость в патогенез заболевания. Кроме того, доказана связь селектинов и молекул адгезии с выраженностью воспалительного процесса, распространённостью коронарного атеросклероза и проявлениями дисплазии соединительной ткани. Эти данные обосновывают возможность использования указанных молекул в качестве маркеров перечисленных состояний. В главе представлены результаты изучения ассоциации селектинов и молекул адгезии с годовым и долгосрочным прогнозом после ОКС. Для наглядности и удобства восприятия статистические расчёты оформлены в виде таблиц. Помимо этого, приведены клинические случаи, демонстрирующие практическое применение селектинов и молекул адгезии во врачебной деятельности. Эти материалы не только иллюстрируют возможности использования маркеров на практике, но и свидетельствуют о личном участии автора в ведении пациентов, подтверждая его клинический опыт.

В заключении автор анализирует нарушения селектинов и молекул адгезии, сопоставляя свои данные с литературой. Проведено обобщение и осмысление полученных результатов, проанализированы основные положения диссертации. Результатом этого стало выдвижение положений, важных как в научном, так и в практическом отношении. Сформулированные выводы и практические рекомендации гармонично вытекающие из материалов исследования и полностью отвечают поставленным цели и задачам диссертационной работы. Практические рекомендации изложены в редакции, пригодной для применения в повседневной врачебной практике. Сформулированы перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования.

Диссертация написана хорошим литературным языком, ей присуща внутренняя целостность и законченность. Принципиальных замечаний по основным главам диссертации нет.

### **Практическая значимость результатов диссертационной работы**

Практическая значимость диссертационной работы А.М. Ерёменко заключается в создании научно обоснованного алгоритма прогнозирования исходов острого коронарного синдрома у пациентов молодого возраста, что способствует

повышению эффективности вторичной профилактики и улучшению отдаленных результатов лечения данной категории больных.

Предложенный подход (исследование ICAM-1 при поступлении и L-селектина на 7-е сутки после ЧКВ) позволит: оценить выраженность эндотелиальной дисфункции в острейшем периоде заболевания, проследить динамику адгезивной активности в ответ на проведенное вмешательство, получить дополнительную прогностическую информацию для планирования тактики ведения пациента после выписки из стационара. Установленные количественные пороговые значения маркеров, ассоциированные с высоким риском неблагоприятного годового прогноза в течении года, на основании уровня лейкоцитов, концентрации ICAM-1 в 1-е сутки и содержания L-селектина на 7-е сутки позволят объективировать прогностическую оценку и выделить группу пациентов, которым необходимо интенсивное наблюдение и коррекция медикаментозной терапии.

### **Внедрение результатов работы в практику, конкретные пути их использования**

Отражением высокой научной и практической значимости диссертационного исследования А.М. Ерёменко явилось широкое внедрение результатов работы в практику работы ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер» г. Ставрополя. Итоговые материалы диссертации используются при обучении студентов кафедр госпитальной и факультетской терапии Ставропольского государственного медицинского университета.

Кроме того, материалы исследования представляют ценность для образовательного процесса, так как могут быть использованы при подготовке ординаторов и студентов медицинских вузов. Наряду с этим, результаты работы имеют значимый научный ресурс и будут полезны в деятельности научно-исследовательских институтов, занимающихся изучением патогенеза, разработкой диагностических подходов и терапевтических стратегий при ОКС.

### **Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации**

Основные положения, выводы и практические рекомендации в полной мере изложены в автореферате и объективно отражают основное содержание диссертации. Автореферат написан грамотным научным языком, читается легко, с интересом, оформлен в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки России.

## Полнота опубликования, обсуждения результатов исследования

Печатные работы отражают основные результаты диссертационного исследования. По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 научных статей в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов научных исследований. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на региональных, федеральных и международных конференциях и конгрессах терапевтов и кардиологов.

## Замечания

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию рецензируемого диссертационного исследования нет. При изучении работы возник вопрос, который носит дискуссионный характер, не снижает ценности работы и на общую положительную оценку не влияет:

1. Вы впервые показали, что VCAM-1 повышается только к 7-м суткам (от исходно нормальных значений), в то время как P-селектин и ICAM-1 повышены уже в 1-е сутки. С чем связана такая «отсроченная» активация VCAM-1? Отражает ли это вовлечение разных типов эндотелия (венулярного vs. артериального) или разные стадии воспалительного ответа при ОКС?

2. Как разделить эффект самого чрескожного коронарного вмешательства (повреждение сосудистой стенки, реперфузия) и естественное течение острого коронарного синдрома в той динамике селектинов, которую мы видим на 7-е сутки? Не искажает ли травма от баллона/стента «чистую» картину эндотелиальной дисфункции, связанную с атеротромбозом?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Ерёменко Алексея Михайловича «Молекулы адгезии в диагностике и прогнозе острого коронарного синдрома у больных молодого возраста» является завершённой научной квалификационной работой, выполненной лично автором, в которой содержится решение важной научной задачи – определение роли и возможностей практического применения селектинов и молекул адгезии в плане прогнозирования пациентов с острым коронарным синдромом молодого возраста, что имеет существенное значение для клиники внутренних болезней и медицины в целом.

По своим основным качествам, актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, форме и содержанию работа Ерёменко Алексея Михайловича «Молекулы адгезии в диагностике и прогнозе острого коронарного

синдрома у больных молодого возраста», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует специальности 3.1.18. – внутренние болезни и полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских по специальности 3.1.18. – внутренние болезни.

### **ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:**

Доктор медицинских наук по специальности 3.1.18. – внутренние болезни, доцент, заведующий кафедрой терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Лариса Анатольевна Хаишева

« 02 » 03 2026г.

Подпись Л.А. Хаишевой заверяю:  
Ученый секретарь ученого совета  
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор



Наталья Германовна Сапронова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России) 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, здание 29, т. (863) 250-42-00, e-mail: okt@rostgmu.ru; оф. сайт: <https://rostgmu.ru/>