

## СВЕДЕНИЯ О РЕЗУЛЬТАТАХ ПУБЛИЧНОЙ ЗАЩИТЫ

в диссертационном совете Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

диссертации Сваровской Аллы Владимировны на тему «Прогнозирование кардиоваскулярных осложнений у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, роль биомаркеров» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки)

На основании защиты диссертации и результатов тайного голосования членов диссертационного совета считать, что диссертация Сваровской Аллы Владимировны на тему «Прогнозирование кардиоваскулярных осложнений у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, роль биомаркеров» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки) полностью соответствует современным требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» Минобрнауки России, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 г. №842, диссертационный совет принял решение присудить Сваровской Алле Владимировне ученую степень кандидата медицинских наук.

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 30 человек. Присутствовали на заседании 21 человек.

**Председатель заседания:** д. мед.наук, профессор, член-корр. РАН Лишманов Юрий Борисович.

**Присутствовали:**

|     | ФИО                            | Ученая степень, шифр специальности в совете                 |
|-----|--------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 1.  | Лишманов Юрий Борисович        | д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН – 14.01.13 |
| 2.  | Ворожцова Ирина Николаевна     | д-р мед. наук, профессор – 14.01.05                         |
| 3.  | Афанасьев Сергей Александрович | д-р мед. наук, профессор – 14.01.05                         |
| 4.  | Ахмедов Шамиль Джаманович      | д-р мед. наук, профессор – 14.01.05                         |
| 5.  | Дергилев Александр Петрович    | д-р мед. наук, профессор – 14.01.13                         |
| 6.  | Жестовская Светлана Ивановна   | д-р мед. наук, профессор – 14.01.13                         |
| 7.  | Завадовская Вера Дмитриевна    | д-р мед. наук, профессор – 14.01.13                         |
| 8.  | Калюжин Вадим Витальевич       | д-р мед. наук, профессор – 14.01.05                         |
| 9.  | Козлов Борис Николаевич        | д-р мед. наук – 14.01.05                                    |
| 10. | Кривоногов Николай Георгиевич  | д-р мед. наук, профессор – 14.01.13                         |
| 11. | Максимов Иван Вадимович        | д-р мед. наук, профессор – 14.01.05                         |
| 12. | Марков Валентин Алексеевич     | д-р мед. наук, профессор – 14.01.05                         |
| 13. | Мордовин Виктор Федорович      | д-р мед. наук, профессор – 14.01.05                         |
| 14. | Попов Сергей Валентинович      | д-р мед. наук, профессор, академик РАН – 14.01.05           |
| 15. | Попонина Татьяна Михайловна    | д-р мед. наук, профессор – 14.01.05                         |
| 16. | Репин Алексей Николаевич       | д-р мед. наук, профессор – 14.01.05                         |
| 17. | Тепляков Александр Трофимович  | д-р мед. наук, профессор – 14.01.05                         |
| 18. | Трубачева Ирина Анатольевна    | д-р мед. наук – 14.01.05                                    |
| 19. | Усов Владимир Юрьевич          | д-р мед. наук, профессор – 14.01.13                         |
| 20. | Фролова Ирина Георгиевна       | д-р мед. наук, профессор – 14.01.13                         |
| 21. | Чернов Владимир Иванович       | д-р мед. наук, профессор – 14.01.13                         |

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», по диссертации на соискание ученой степени доктора наук.

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 11.12.2017, № 56

О присуждении Сваровской Алле Владимировне, гражданке России ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Прогнозирование кардиоваскулярных осложнений у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, роль биомаркеров» в виде рукописи по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки, принята к защите 11.09.2017, протокол № 40, диссертационным советом Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634009, гор. Томск, пер. Кооперативный, д. 5, приказ № 1563/нк о создании диссертационного совета от 16.12.2016).

Соискатель Сваровская Алла Владимировна, 1977 года рождения, диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Клинико-метаболические механизмы развития ишемической дисфункции и сердечной недостаточности у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом; возможности их вторичной профилактики» защитила в 2005 году в диссертационном совете, созданном на базе Научно-исследовательского института кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.

Работает в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательском институте кардиологии, в отделении сердечной недостаточности, в должности старшего научного сотрудника.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии в отделении сердечной недостаточности.

**Научный консультант:** доктор медицинских наук, профессор Тепляков Александр Трофимович, заслуженный деятель науки РФ, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии, отделение сердечной недостаточности, заведующий.

**Официальные оппоненты:**

1. Барбараш Ольга Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», директор;

2. Чумакова Галина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного профессионального образования, профессор кафедры;

3. Черногорюк Георгий Эдинович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, профессор кафедры, дали **положительные** отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, в своем **положительном** заключении, подписанном доктором медицинских наук, профессором Пановым Алексеем Владимировичем, заведующим научно-исследовательским отделом ишемической болезни сердца и утвержденном заместителем генерального директора доктором медицинских наук, профессором, член-корреспондентом РАН Конради Александрой Олеговной, указала, что по своей актуальности, научной новизне полученных данных, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Сваровской Аллы Владимировны имеет важное научно-практическое значение для кардиологии и соответствует требованиям п. 9 «Положения ВАК о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а

ее автор заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки.

В отзыве ведущей организации имеются вопросы.

1. Каким документом руководствовался автор, назначая двойную антитромбоцитарную терапию пациентам на срок не менее 12 месяцев после планового эндоваскулярного лечения (с.67)? Как это сочеталось с варфарином, который назначался 32% больных?

2. Что имеет в виду автор на стр. 95, говоря о рецидивах стенокардии в 47,82%-43,30% случаев и 63-58% выживаемости у наблюдаемых пациентов через 12 месяцев после эндоваскулярного вмешательства? С чем связаны такие неблагоприятные исходы?

Соискатель имеет 163 опубликованные работы, из них 107 по теме диссертации, общим объемом 527 страниц, в том числе 22 в научных журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций. Авторский вклад 90%.

Соискателем опубликовано 85 работ в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов, получено 2 патента на изобретения.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Кузнецова А.В., Отдаленные результаты эндоваскулярной реваскуляризации у больных сахарным диабетом 2-го типа / Тепляков А.Т., Кузнецова А.В., Торим Ю.Ю., Степачева Т.А., Лукинов А.В., Крылов А.Л. // Клиническая медицина. – 2009. – №2. – С. 50-55.

2. Кузнецова А.В., Отдаленные результаты коронарной эндоваскулярной реваскуляризации стентами, выделяющими сиролimus, у больных ишемической болезнью сердца, сочетающейся с сахарным диабетом 2-го типа: данные 18-месячного проспективного наблюдения / Тепляков А.Т., Торим Ю.Ю., Кузнецова А.В., Рыбальченко Е.В., Крылов А.Л., Карпов Р.С. // Терпевтический архив. – 2009. – № 5. – С. 54-60.

3. Кузнецова А.В., Гипергомоцистеинемия и повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца с атерогенной гиперхолестеринемией / Маслов А.П., Тепляков А.Т., Кузнецова А.В. // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2009. – №4 (выпуск 2). – С.25-30.

4. Кузнецова А.В., Эффективность применения селективного  $\beta$ 1-блокатора небиволола и цитопротектора милдроната при лечении больных ишемической болезнью сердца, отягощенной сахарным диабетом 2-го типа / Горюцкий В.Н., Тепляков А.Т., Лукинов А.В., Кузнецова А.В., Улятовский В.А. // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2009. – №4 (выпуск 2). – С. 55-62.

5. Кузнецова А.В., Возможность неинвазивной диагностики коронарного рестеноза при оценке динамики показателей вариабельности ритма сердца / Тепляков А.Т., Лукинов А.В., Левшин А.В., Рыбальченко Е.В., Кузнецова А.В. // Клиническая медицина. – 2010. – №3. – С. 21-26.

6. Кузнецова А.В., Холестеринснижающие, плеiotропные эффекты статинов и влияние на системную микроциркуляцию у больных сахарным диабетом типа 2 после коронарной реваскуляризации / Тепляков А.Т., Кузнецова А.В., Горюцкий В.Н., Родионова О.А. // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2012. – №3. – С.43-48.

7. Кузнецова А.В., Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ – 1 (TIMP-1) как независимый маркер ишемического ремоделирования миокарда при хронической сердечной недостаточности / Тепляков А.Т., Андриянова А.В., Пушникова Е.Ю., Суслова Т.Е., Никонова Е.С., Конаков С.Н., Родионова О.А., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В. // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2014. – №29(2). – С. 28-34.

8. Кузнецова А.В., Прогностическое значение липопротеин ассоциированной фосфолипазы A2 в стратификации сердечно – сосудистого риска после коронарного стентирования у пациентов с СД 2 типа: какой порог решающего правила выбрать? / Тепляков А.Т., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В., Андриянова А.В., Суслова Т.Е., Насанова О.Н., Калюжин В.В. // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Том 14. – №2. – С. 47-54.

9. Кузнецова А.В., Новые возможности в диагностике декомпенсированной сердечной недостаточности: клиническое значение факторов роста VEGF, PDGF[AB, FGF BASIC, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 и липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 / Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Калюжин В.В., Тарасов Н.И., Шилов С.Н., Березикова Е.Н.,

Кузнецова А.В., Аптекарь В.Д., Пушникова Е.Ю., Андриянова А.В., Синькова М.Н., Исаков Л.К. // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. – Том 30. – № 2. – С.50-59.

10. Кузнецова А.В., Влияние резистина на течение ишемической болезни сердца у пациентов сахарным диабетом 2 типа / Тепляков А.Т., Ахмедов Ш.Д., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В., Андриянова А.В., Суслова Т.Е., Насанова О.Н., Калюжин В.В. // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Том 14. – №5. – С. 73-82.

11. Кузнецова А.В., Взаимосвязь уровня липопротеинассоциированной фосфолипазы А2 с риском развития кардиоваскулярных событий, оценка эффективности профилактической терапии статинами / Тепляков А.Т., Сваровская А.В., Суслова Т.Е., Гусакова А.М., Лавров А.Г., Насрашвили Н.В. // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – Том 31. – № 4. – С.13-20.

12. Кузнецова А.В., Эффективность эндоваскулярной коронарной реваскуляризации у больных ИБС со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа: результаты пятилетнего проспективного наблюдения / Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Сваровская А.В., Копьева К.В., Лавров А.Г. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – №1. – С. 79-91.

На диссертацию и автореферат поступило 6 отзыва, от:

- доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН Рагино Юлии Игоревны, заместителя руководителя филиала по научной работе, заведующей лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г Новосибирск,

- доктора медицинских наук, Веселовской Надежды Григорьевны, заведующей кардиологическим отделением №4, КГБУЗ Алтайский Краевой кардиологический диспансер, ассистент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Барнаул,

- доктора медицинских наук, Груздовой Ольги Викторовны, заведующей лабораторией исследования гемостаза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г.Кемерово,

- доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, Ефремова Анатолия Васильевича, Заслуженного деятеля науки РФ, директора Автономной некоммерческой организации «Международная оздоровительная клиника» г. Новосибирск,

- доктора медицинских наук, профессора, Мареева Вячеслава Юрьевича, главного научного сотрудника обособленного подразделения Медицинского научно-образовательного центра Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г.Москва.

Все отзывы положительные, замечаний не содержат.

В отзывах указывается, что представляемая работа имеет большое научное и практическое значение и по своей новизне и актуальности соответствует требованиям ВАК.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывался их научным авторитетом, широкой известностью и достижениями в данной отрасли науки, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования и компетентностью для определения научной и практической ценности диссертации.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований доказана отдаленная эффективность эндоваскулярной реваскуляризации у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, на фоне сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка по данным 5-летнего проспективного наблюдения.**

Предложен персонифицированный подход к оценке вероятности развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у больных ИБС с нарушениями углеводного обмена и наличием

ожирения, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию с использованием математической модели.

Разработаны математические модели с целью прогнозирования вероятности развития неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений у больных ИБС, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию. Сам факт создания математических моделей подтверждает важную роль изучаемого явления в патогенезе ИБС и его значение в прогнозе заболевания. Применение такого подхода позволяет количественно оценить риски неблагоприятных клинических исходов и будет способствовать в реальной клинической практике повышению приверженности пациентов с ИБС к осуществлению длительной профилактической терапии.

Получены новые научные данные, свидетельствующие о важной роли малоизученного ранее биомаркера липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 в патогенезе внутрисосудистого воспаления и нестабильности атеросклеротической бляшки у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. Доказано, что уровень в крови липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 более 983,83 нг/мл свидетельствует о повышенном риске развития кардиоваскулярных осложнений.

Показано, что у пациентов с ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, 12-месячная терапия статинами приводит к значительному снижению концентрации липопротеинассоциированной фосфолипазы A2, позволяя улучшить прогноз и снизить риск высокой преждевременной смертности у таких пациентов.

Установлено, что у пациентов с ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших коронарное стентирование, увеличение уровня в крови адипокина резистина до 5,35 нг/мл и более позволяет с высокой степенью вероятности прогнозировать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что** на основании 5-летнего проспективного исследования у пациентов с ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и со сниженной фракцией выброса левого желудочка, доказано, что современный уровень развития эндоваскулярных технологий позволяет значительно улучшить клиническое состояние больных и достигнуть хороших ангиологических результатов.

С помощью современных лабораторных и инструментальных методов исследования впервые в отечественной литературе проведено комплексное изучение структурных и функциональных показателей, позволяющих прогнозировать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, на фоне СД 2-го типа, что позволило определить биомаркеры, имеющие прогностическое значение в отношении риска развития инсулинорезистентности.

Проведенный корреляционный анализ между традиционными и «новыми» факторами риска атеросклероза, показал не только тесную взаимосвязь атеросклеротических и метаболических нарушений, но и их ведущую патогенетическую роль в риске развития кардиоваскулярных осложнений. В частности, доказаны прямые зависимости между маркерами инсулинорезистентности и провоспалительными факторами, что подтверждает вовлечение факторов иммунной системы в инициирование нарушений тканевой чувствительности к инсулину у пациентов с ИБС.

Доказана прогностическая значимость ранних иммуновоспалительных атеросклеротических маркеров (резистина, липопротеинассоциированной фосфолипазы A2) для оценки риска развития кардиоваскулярных осложнений при ассоциации ИБС и СД 2-го типа.

Впервые у пациентов с ИБС, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию и имеющих нарушения углеводного обмена, найдены биомаркеры, позволяющие прогнозировать риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Установлено, что у пациентов с ИБС и нарушениями углеводного обмена, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, отмечается более выраженный плеiotропный эффект на фоне приема розувастатина со снижением маркеров воспаления ФНО $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, а также эндотелина-1 и гомоцистеина.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что** на основании полученных данных разработана и внедрена медицинская технология с использованием нового биомаркера нестабильности атеросклеротической бляшки –

липопротеин ассоциированной фосфолипазы А2. В результате внедрения данной технологии ожидается, что у больных перед операцией реваскуляризации миокарда будет определен риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, обусловленный рестенозированием коронарных стентов, что позволит определить приоритетную группу больных для диспансерного наблюдения с организацией эффективных целевых мероприятий, направленных на профилактику развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и предотвращение у этих пациентов высокой преждевременной смертности, оптимизацию медикаментозной терапии. В конечном итоге, это позволит снизить затраты государства на лечение и профилактику социально-значимой патологии.

Созданы математические модели с включением различных биомаркеров, которые могут быть рекомендованы для прогнозирования отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС.

Впервые определены предикторы прогрессирования коронарного атеросклероза и рестенозирования стентов у больных ИБС, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, которые позволили бы применять более перспективные и рациональные схемы вторичной профилактики ИБС при планировании коронарной реваскуляризации.

**Результаты работы внедрены в научные и образовательные организации,** в частности в лечебном процессе отделения сердечной недостаточности НИИ кардиологии Томского НИМЦ; в педагогическом процессе на кафедре терапии ФГБУ ВО СибГМУ Минздрава России.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила,** что результаты получены в лицензированном специализированном учреждении на базе профильного отделения сердечной недостаточности, на достаточном объеме выборки, сертифицированном оборудовании, с использованием современных стандартизированных методов исследования. Теория исследования согласуется с имеющимися в литературе опубликованными данными других авторов по теме диссертации. Идея базируется на анализе, обобщении научных данных, полученных в исследованиях отечественных и зарубежных учёных. Установлено отсутствие совпадений авторского результата решения научной задачи с результатами, представленными в других научных источниках; использованы современные методики сбора и обработки исходной информации. Полученные соискателем результаты с использованием современных методов исследований, сбора и обработки информации, дополняют новыми результатами и данными изучаемый вопрос.

Выводы диссертации обоснованы и не вызывают сомнения и согласуются с современными представлениями о возможностях ранней (доклинической) диагностики и профилактики макрососудистых осложнений у пациентов с ИБС, и с начальными, обратимыми нарушениями углеводного обмена, а также определение возможных точек приложения медикаментозной профилактики и коррекции этих нарушений

**Личный вклад соискателя состоит** в разработке плана и протокола исследования, сборе информации из архивного материала, обследований поступающих больных, получения годового наблюдения пациентов после выписки, анализе этого материала и формулировании выводов; личном участии в апробации результатов исследования; подготовке основных публикаций и докладов на научных конференциях по выполненной работе.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

На заседании 11.12.2017 диссертационный совет принял решение присудить Сваровской Алле Владимировне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 13 докторов наук по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки, участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за присуждение учёной степени – 21, против присуждения учёной степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.