

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.003.01**

на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» по диссертации Полонской Я.В. на тему «Патогенетические закономерности формирования нестабильной атеросклеротической бляшки» на соискание ученой степени доктора биологических наук.

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 11 октября №  
о присуждении Полонской Яне Владимировне, гражданке РФ, ученой степени  
доктора биологических наук.

Диссертация «Патогенетические закономерности формирования нестабильной атеросклеротической бляшки» по специальности 14.03.03 - «патологическая физиология» принята к защите 11.05.2018, протокол № 4 диссертационным советом Д 001.003.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8) (Приказ Рособрнадзора о создании диссертационного совета № 1925-1299 от 09.09.2009; Приказы Минобрнауки о внесении изменений в состав совета № 656/нк от 23.06.2015; № 1252/нк от 14.10.2016).

Соискатель Полонская Яна Владимировна 1968 года рождения, в 2007 году защитила диссертацию «Активность деструктивно-воспалительных процессов при формировании нестабильной атеросклеротической бляшки» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.00.16 - «патологическая физиология» в диссертационном совете Д 001.048.01 по биологическим наукам, ГУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (630117, г. Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2). В настоящее время работает в должности старшего научного сотрудника в лаборатории 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 (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН).

Диссертация выполнена в лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН.

**Научный консультант:**

**Рагино Юлия Игоревна**, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заместитель руководителя по научной работе 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.

**Официальные оппоненты:**

**Метельская Виктория Алексеевна**, доктор биологических наук, профессор, учёный секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины», г.Москва;

**Сергиенко Игорь Владимирович**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва;

**Сумин Алексей Николаевич**, доктор медицинских наук, заведующий отделом мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово.

Отзывы официальных оппонентов положительные, в них дана высокая оценка представленной работы. На поставленные в отзывах вопросы Полонской Я.В. даны исчерпывающие ответы.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанном профессором кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, д.м.н. Акбашевой О.Е., указала, что в работе имеется новое решение важной научной проблемы – выявление фундаментальных закономерностей формирования нестабильных атеросклеротических очагов коронарных артерий, совокупность основных положений работы можно квалифицировать как крупное научное достижение в области изучения этиологии и патогенеза атеросклероза коронарных артерий и его осложнений, что имеет существенное значение для патологической физиологии и медицины. Данная диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г., №335), а ее автор, Полонская Яна Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 - «Патологическая физиология».

Отзыв ведущей организации содержит некоторые замечания и вопросы на которые Полонской Я.В. даны исчерпывающие ответы.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что они являются признанными специалистами в данной отрасли науки, наличием публикаций по исследованиям, близким к проблеме диссертационной работы соискателя (публикации размещены на сайте ФГБНУ НИИОПП), и, таким образом, способны определить научную и практическую ценность диссертации.

Соискатель имеет 97 опубликованных работ, по теме диссертации – 79 печатных научных работ, 31- опубликованы в рецензируемых научных изданиях. В них представлены результаты исследований, посвященных изучению биохимических маркеров и механизмов формирования коронарного атеросклероза, поиску и разработке новых технологий для его ранней диагностики.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. **Полонская Я.В.**, Каштанова Е.В., Мурашов И.С., Волков А.М., Кургузов А.В., Чернявский А.М., Рагино Ю.И. Биохимические маркеры метаболизма костной ткани и их влияние на нестабильность атеросклеротических очагов в сосудистой стенке // Российский кардиологический журнал. - 2016, -Т.139, №11 - С.66-69.

2. **Полонская Я.В.**, Чернявский А.М., Волков А.М., Каштанова Е.В., Цымбал С.Ю., Рагино Ю.И. Корреляции биомаркеров воспаления и деструкции в крови и в сосудистой стенке у мужчин с коронарным атеросклерозом // Сибирский научный медицинский журнал . – 2011. - №5. – С.25-31.

3. Каштанова Е.В., **Полонская Я.В.**, Кургузов А.В., Каменская О.В., Рагино Ю.И., Чернявский А.М. Воспалительные биомаркеры коронарного атеросклероза // Молекулярная медицина. – 2015. - №5 . – С.62-64.

4. Zhuravskaya E.Ya., Savchenko T.I., Chankina O.V., **Polonskaya Ya.V.**, Chernyavsky A.M., Ragino Yu.I. Chemical elements in the walls of heart vessels// Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics. – 2015.-V.79, №1.- P.64-67. DOI:10.3103/S1062873815010396

На автореферат поступило 6 отзывов без замечаний, все положительные. Отзывы прислали:

1. **Карпов Ростислав Сергеевич**, доктор медицинских наук, академик РАН, Руководитель научного направления Томского НИМЦ, научный руководитель НИИ кардиологии Томского НИМЦ, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России;

2. **Кашталап Василий Васильевич**, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза Федерального

государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

3. **Кухарчук Валерий Владимирович**, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник, и.о. руководителя отдела проблем атеросклероза НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России;

4. **Назаренко Мария Сергеевна**, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории популяционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук;

5. **Покровский Сергей Николаевич**, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, и.о. руководителя лаборатории проблем атеросклероза НИИ Экспериментальной кардиологии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ;

6. **Яхонтов Давыд Александрович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Все отзывы положительные, в них отмечается:

актуальность темы диссертации, посвященной изучению патогенетических аспектов атеросклеротического поражения сосудистой стенки, ведущих к формированию нестабильной атеросклеротической бляшки;

новизна полученных данных, комплексно характеризующих изменения воспалительных, окислительных, деструктивных процессов и процессов кальцификации одновременно в крови и в сосудистой стенке, показывающих особенности формирования в коронарных артериях нестабильных атеросклеротических бляшек разных типов и с разной степенью кальцификации;

практическая значимость работы, состоящая в том, что благодаря параллельным исследованиям сосудистой стенки и крови был определен комплекс ключевых лабораторных показателей, определяемых в сыворотке крови, который может использоваться для выявления нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**разработаны** новые представления об особенностях формирования

атеросклеротического очага в коронарных артериях на разных стадиях и, прежде всего, на стадии формирования нестабильной бляшки, что позволило определить потенциально атерогенные и патогенетически значимые биомаркеры, которые участвуют в развитии коронарного атеросклероза и его осложнений.

**доказано**, что в нестабильной бляшке уровни деструктивных маркеров ММП-1, ММП-7, ММП-9 зависят от уровня воспалительных маркеров таких, как ИЛ-6, ИЛ-8, МСР-1, ЕМАР-II, а на стадии стабильной бляшки уровни ММП-3 и ТИМП-1, зависят от уровней ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1-РА и резистентности ЛНП к окислению;

**введены** новые представления о влиянии элементного состава бляшки на формирование атеросклеротического очага, показаны ассоциации элементного состава бляшки с маркерами кальциноза и воспаления, а также, что повышенный уровень кальция и стронция способствует дестабилизации атеросклеротической бляшки;

**предложен** новый подход к разработке методов профилактики атеросклероза на основе комплекса биомаркеров, полученного при одновременном изучении сосудистой стенки и крови, который может использоваться для оптимизации ранней диагностики коронарного атеросклероза до проявления острой клинической картины.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что:

**доказано**, что существует связь между уровнями СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, МСР-1, кальцитонина, ТИМП-1, Са и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сосудистой стенке и крови; элементный состав нестабильной бляшки отличается от элементного состава стабильного атеросклеротического очага, высокая степень кальцификации сопряжена с высоким риском перехода бляшки в нестабильное состояние, **что расширяет представление** о молекулярно-клеточных механизмах формирования нестабильной атеросклеротической бляшки;

**эффективно использован** комплекс существующих базовых методов с целью изучения патогенетических закономерностей формирования нестабильной атеросклеротической бляшки, включающий современные биохимические и иммуноферментные методы, рентгенофлуоресцентный анализ с использованием синхротронного излучения, а также методы, разработанные в работе 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.

**изложены** факты, демонстрирующие, что: начальная стадия формирования атеросклеротического очага характеризуется изменением уровня ФНО- $\alpha$ , СРБ, ЕМАР-II, ММП-1, ММП-7, ТИМП-1 и окисленных белков. Для стабильных бляшек характерны

усиленные процессы окисления белков и повышенный уровень параоксоназы. Воспалительные процессы выражаются резким повышением уровня ФНО-α и постепенным СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-8. Также для данного типа бляшек характерен повышенный уровень остеопротегерина. Деструктивные процессы в стабильных бляшках определяются дальнейшим снижением уровня ТИМП-1 и повышением содержания ММП-3. В нестабильных очагах выявлено значительное повышение уровней ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ, МСР-1, ЕМАР-II, ММП-1, ММП-7, ММП-9 и продуктов ПОЛ, более выражены процессы кальцификации, характерен более высокий уровень стронция и сниженный уровень железа по сравнению со стабильными бляшками.

**раскрыты** особенности формирования нестабильных бляшек разных типов, показано, что для бляшек липидного типа характерно высокое содержание холестерина, сниженное содержание жирорастворимых антиоксидантов, окислительные изменения затрагивают, прежде всего, белковый компонент, отмечены высокие уровни ММП-7, ИЛ-6, ИЛ-8; при воспалительно-эрозивном типе нестабильных бляшек выявлены окислительные изменения и липидного и белкового компонентов, эти бляшки характеризуются самым низким уровнем кальцитонина, остеокальцина и ИЛ-1-РА, для этих бляшек характерен самый низкий уровень кальцификации; отличительными особенностями бляшек с некрозом/кальцинозом являются выраженные процессы окисления липидов, повышенное содержание ФНО-α и сниженное ТИМП-1, в бляшках этого типа выявлены самые высокие уровни кальцитонина и остеокальцина, процессы кальцификации ярко выражены;

**изучены** параметры воспалительно-деструктивных, окислительных, эндотелиально-дисфункциональных процессов и процессов кальцификации в атеросклеротических очагах с разной степенью кальцификации, высокая степень кальцификации, ассоциированная с особенностями элементного состава бляшки, сопряжена с высоким риском перехода бляшки в нестабильное состояние, а начальный этап кальцификации характеризуется усилением воспалительных процессов.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**Определены** перспективы применения лабораторно-диагностических комплексов для диагностики вероятности наличия нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. По результатам работы получен патент №2665139 «Способ определения вероятности наличия нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у пациентов с коронарным атеросклерозом».

Представлены новые данные, расширяющие представления о патогенезе коронарного атеросклероза, выявлены наиболее значимые показатели, отражающие широкий спектр молекулярно-клеточных изменений, характерных для каждой стадии

формирования атеросклеротического очага, а также для разных типов нестабильных атеросклеротических бляшек, для бляшек с разной степенью кальцификации. Материалы диссертации используются в учебном процессе клинических ординаторов и аспирантов по специальностям «клиническая лабораторная диагностика», «биохимия» и «кардиология» в отделе образования 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.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

использованные современные биохимические, иммуноферментные и статистические методы адекватны цели и задачам диссертационного исследования; все результаты получены с использованием сертифицированного оборудования и материалов; разработанная научная концепция базируется на результатах многолетних исследований, проводимых в лаборатории клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, посвященных изучению ключевых биохимических маркеров атеросклероза и разработке способов его ранней диагностики, учитывает передовой опыт отечественных и зарубежных исследований в этой области; научные положения и выводы, содержащиеся в работе, соответствуют цели исследования, обоснованы полученными результатами; Результаты исследований опубликованы в отечественной и зарубежной печати, апробированы на отечественных и международных конференциях.

**Личный вклад соискателя состоит** в том, что результаты, представленные на защиту, получены и обработаны автором лично, либо при его непосредственном участии. Разработка общего плана исследования, выбор методических подходов и схем, интерпретация данных были выполнены автором совместно с научным консультантом исследования Ю.И.Рагино. Лично автором проведена подготовка образцов к исследованию и весь комплекс лабораторно-аналитических работ, создана база данных на основе протоколов и полученных результатов. Автор выполнял подготовку основных публикаций по выполненной работе, апробацию результатов работы, подготовку рукописи и автореферата диссертационной работы.

На заседании 11 октября 2018 г. диссертационный совет принял решение:

диссертация Полонской Я.В. соответствует пункту 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), так как совокупность основных ее положений можно квалифицировать как научное достижение, которое вносит существенный вклад в решение



приоритетной задачи практического здравоохранения – разработки новых подходов к неинвазивной диагностике наличия нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях – и служит основанием для формирования научной платформы с целью разработки современных методов воздействия на процесс формирования атеромы как на молекулярном, так и на клеточном уровне;

в диссертации отсутствуют достоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации;

- присудить Полонской Яне Владимировне ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 18 докторов наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» - 19, «против» - нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель совета,

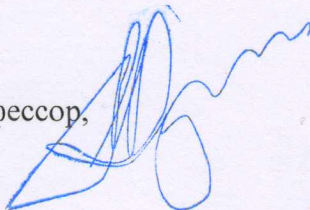
доктор медицинских наук, профессор,

академик РАН

Ученый секретарь,

кандидат медицинских наук

11 октября 2018 г.



Кубариев А.А.

Скуратовская Л.Н.