

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, Максимова Николая Ивановича на диссертацию Владимирского Владимира Евгеньевича «Лейкоцитарные и сывороточные маркеры атерогенеза, их взаимосвязь со структурно-функциональным состоянием миокарда и сосудистой стенки, значимость для дифференциальной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

### **Актуальность исследования.**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти у взрослых лиц, их доля в структуре летальности составляет от 40% до 58% всех смертей. При этом большинство случаев ССЗ связаны с атеросклерозом. Встречаемость ассоциированных с атеросклерозом заболеваний, имеющих клиническую манифестацию, различна. В настоящее время распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) в России составляет среди всего населения  $13,5 \pm 0,1\%$ , среди мужчин —  $14,3 \pm 0,3\%$ , среди женщин —  $13,0 \pm 0,2\%$ . Большинство эпидемиологических исследований, построенных на измерении лодыжечно-плечевого индекса, установили, что встречаемость облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (ОААНК) примерно от 4% среди лиц от 40 до 65 лет и до 15-20% среди лиц старше 65 лет и старше. Многие патологоанатомические исследования, выполненные у лиц погибших травматической смертью показали, что истинная распространенность атеросклеротического поражения сосудов у лиц старше 20 лет близка к 100%.

Профилактика атеросклероза, основанная на обнаружении и лечении традиционных факторов риска имеет решающее значение в предотвращении ряда фатальных событий, таких как инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт (МИ), внезапная смерть. Однако, несмотря на наличие различных

шкал балльной оценки рисков, таких как Framingham Risk Score, PROCAM, Европейского общества кардиологов, прогнозирование сердечно-сосудистых событий, является неточным. Это побудило автора искать новые маркеры сердечно-сосудистых заболеваний.

В исследованиях последних лет, с учетом общепринятой воспалительной концепции атеросклероза, большое внимание уделяется значению лейкоцитов в этом процессе. Среди популяции этих клеток наиболее изучено участие в атерогенезе макрофагов и лимфоцитов, а роль самой многочисленной субпопуляции лейкоцитов – нейтрофилов исследована значительно меньше. Данное диссертационное исследование во многом раскрывает их потенциальное участие в процессах инициации и активации атерогенеза.

Особенностью данного исследования является то, что помимо традиционного изучения маркеров атерогенеза в сыворотке крови, автор разработал способ оценки продукции лейкоцитами ряда белковых факторов непосредственно в культурах крови. Данный подход позволил установить взаимосвязи системных (интегральных) и местных (продуцируемых непосредственно лейкоцитами в условиях приближенных к воспалительному очагу) маркеров поражения сердечно-сосудистой системы.

В ходе проведенных исследований автор сформулировал концепцию, суть которой состоит в сочетании дезадаптации механизмов воспаления и врожденного иммунитета у больных атеросклерозом различной локализации.

Таким образом, диссертационная работа В.Е. Владимирского представляется весьма актуальной и соответствующей специальности 14.01.05.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.**

Представленные автором выводы вытекают из поставленных задач исследования и базируются на полученном фактическом материале, а также анализе научной литературы.

Положения, выносимые на защиту, раскрывают основные научные достижения данной диссертационной работы.

Предлагаемые рекомендации обоснованы, содержат конкретные диагностические алгоритмы обследования пациентов с различными формами атеросклероза.

**Достоверность результатов и новизна научных положений и выводов.**

Достоверность результатов подтверждается информативностью выбранных методов исследования, соответствием дизайна работы поставленной цели и задачам, достаточной мощностью исследования и адекватностью использованных статистических методов.

Автор впервые изучил широкий спектр белковых факторов, продуцируемых в лейкоцитарных культурах больных различными клиническими формами атеросклероза. Впервые, наряду с сывороточными маркерами, показана самостоятельная значимость лейкоцитарных факторов, выявляемых у больных ИБС, ОААНК, гипертонической болезнью (ГБ) в их сочетании с атеросклерозом.

Впервые получены данные о возможности продукции ряда белковых факторов (NT-proBNP, фактор Виллебранда) нейтрофилами больных атеросклерозом.

Проведена впервые оценка дифференцированной значимости белковых факторов, выявляемых у больных с поражением различных сосудистых бассейнов. Установлены «доминанты» белковой продукции лейкоцитами в различных клинических ситуациях. Впервые установлена роль сочетания различных лейкоцитарных факторов в качестве раннего маркера и критерия активности процессов формирования атеросклеротических поражений.

Впервые изучена взаимосвязь лейкоцитарных маркеров атерогенеза, процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы, а также состояния сосудистой стенки по данным дуплексного сканирования и ангиографии.

Автором разработана концепция, заключающаяся в дезадаптации механизмов воспаления и врожденного иммунитета в рамках сердечно-сосудистого континуума у больных атеросклерозом различных локализаций.

Впервые показаны эффекты терапии статинами на способность нейтрофилов продуцировать СРБ и дефензины-альфа.

### **Оценка практической значимости**

В результате проведенных исследований уточнена роль в процессах атерогенеза как отдельных белково-пептидных факторов, так и их сочетаний. Предложены алгоритмы обследования пациентов в различных клинических ситуациях. Установлены нормативные и потенциально атерогенные значения целого ряда лейкоцитарных факторов. В ходе исследования разработан способ оценки функционального класса хронической сердечной недостаточности с использованием on-line мониторинга ЧСС, а также способ оценки белокпродуцирующей способности лейкоцитов.

Большой интерес представляет выявление маркеров «нестабильности» атеросклеротического поражения у больных ИБС с нестабильной стенокардией и ОААНК с «катастрофической» бляшкой по данным дуплексного сканирования артерий.

Перспективной является возможность использования некоторых лейкоцитарных маркеров для контроля эффективности проводимой терапии статинами.

### **Оценка содержания диссертации, завершенности исследования, публикаций автора.**

Диссертация представляет рукопись на русском языке объемом 231 страницы машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Указатель литературы содержит 284 источника, в том числе 24 отечественных и 260 иностранных. Диссертация иллюстрирована 82 таблицами, 4 схемами, 45 диаграммами и 1 протоколом исследования.

Во введении автор обосновывает выбор темы, формулирует цель исследования, задачи для ее реализации и положения, выносимые на защиту. Дальнейшее изложение фактического материала выполнено стройно и последовательно в соответствии с этими формулировками.

Обзор научной литературы включает анализ 284 источников и в достаточной мере охватывает различные аспекты изучаемой темы. Глава состоит из пяти разделов, каждый из которых представляет имеющиеся в мировой и российской литературе сведения по основным направлениям исследования диссертанта.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Дизайн работы оптимален для решения обозначенных проблем. Объем наблюдений достаточен - 214 человек, с предварительным расчетом выборки для достижения заложенной мощности исследования. Описанные клинические и лабораторно-инструментальные методы, а также способы статистической обработки являются вполне современными и адекватными поставленным задачам.

Главы, посвященные изложению и обсуждению полученных автором собственных данных, написаны хорошим литературным языком, текстовый материал уместно дополняют графики и таблицы, содержащие статистически обработанные количественные характеристики регистрируемых процессов. В конце каждой главы, характеризующей собственные данные исследования, приводится обобщение и их аналитика.

Обсуждение результатов отличается системным подходом, включающим сопоставление поставленной цели и задач исследования с полученными результатами. В данной главе приводится анализ полученных данных в различных клинических группах, обсуждается значение каждого из изученных факторов в аспекте сопоставления с клиникой и взаимосвязи со структурно-функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы. Использование математических методов позволило изучить различия белково-пептидного паттерна у больных ГБ, ИБС, ОААНК и сочетанным

течением атеросклероза. Из приведенных рассуждений обосновывается авторская концепция атерогенеза, связанная с дезадаптацией механизмов воспаления и врожденного иммунитета в рамках сердечно-сосудистого континуума.

Материалы диссертации отражены в 25 печатных работах, в том числе 12 - в журналах, рекомендованных экспертным советом ВАК и 2 патентах РФ. Результаты работы достаточно полно доложены на ряде российских конференций.

Диссертационное исследование Владимирского В.Е. представляется целостным и завершенным трудом. В данной научно-квалификационной работе разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение. Автор демонстрирует самостоятельность и глубину суждений. Автореферат отражает основные положения работы. Принципиальных замечаний по оппонируемой работе нет.

На основании изучения диссертационной работы и публикаций Владимирского В.Е. возникают следующие вопросы:

1. Была ли выявлена связь между степенью окклюзии сосудов и провоспалительными изменениями с помощью предложенных Вами методик?

2. Так как данные методики не являются рутинными, то при каких проявлениях поражения сосудов необходимо проводить исследования?

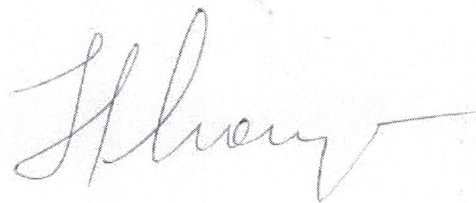
3. Определение дефензимов в супернатантах может ли быть обоснованием для проведения ангиографического исследования?

#### **Заключение.**

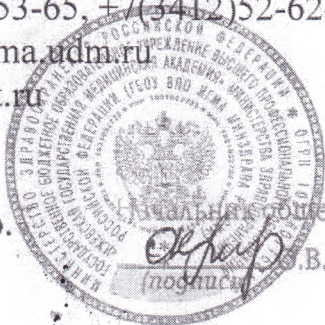
Диссертационная работа Владимирского Владимира Евгеньевича «Лейкоцитарные и сывороточные маркеры атерогенеза, их взаимосвязь со структурно-функциональным состоянием миокарда и сосудистой стенки, значимость для дифференциальной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза», представленная на соискание

ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, является законченной научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, обосновывающие концепцию дезадаптации воспаления и врожденного иммунитета у больных атеросклерозом различной локализации, что можно расценивать как научное достижение, а также предложены новые маркеры атерогенеза, внедрение которых позволит увеличить эффективность диагностики ранних стадий и активной фазы течения ассоциированных с атеросклерозом заболеваний. По объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости она соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.05 – кардиология.

Заведующий кафедрой госпитальной терапии  
с курсом кардиологии и функциональной диагностики  
ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Ижевской  
государственной медицинской академии»  
Минздрава России, доктор медицинских наук,  
профессор, заслуженный врач РФ Н.И. Максимов



426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281  
Тел.: +7(3412)68-53-65, +7(3412)52-62-01  
e-mail: rector@igma.udm.ru  
maxni@list.ru



Подпись заверяю.

И.В. Ключева  
(подпись)