

## ОТЗЫВ

официального оппонента 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 темы диссертационного исследования* не вызывает сомнений. Широкая распространенность заболеваний среди населения, в основе которых лежит атеросклероз, высокая летальность от них и тот ущерб, который они наносят экономике различных стран, обуславливают стойкий исследовательский интерес к вопросам патогенеза, диагностики и лечения атеросклероза. К настоящему времени не существует единой теории атерогенеза. Предложенные концепции ставят во главу угла патологию липидного обмена, окислительный стресс, системное воспаление, повреждение и дисфункцию эндотелия, роль инфекции. Значительный интерес проявился и лейкоцитарной инфильтрации сосудистой стенки с направленным движением через нее моноцитов/мононуклеаров, нагруженных окисленными липопротеидами. В то же время меньшее внимание уделяется роли полиморфноядерных нейтрофилов в развитии и прогрессировании атеросклероза. Поэтому настоящее исследование с изучением роли нейтрофилов, продуцируемых ими факторов, липидвысвобождающей способности нейтрофилов в различных клинических ситуациях, ассоциированных с атеросклерозом, представляется актуальным и своевременным в равной мере, как и попытка с привлечением указанных факторов оценить эффективность статинотерапии.

*Убедительность обоснования научных положений, высказанных в работе* Владимирского В.Е., базируется на структуре диссертации, тщательном анализе полученных результатов, многообразии примененных автором статистических методов обработки материала.

Диссертация изложена на 231 странице машинописного текста и содержит: «Введение», главы «Обзор литературы», «Материалы и методы», 4 главы собственных результатов, их обсуждение, «Выводы». «Практические рекомендации». Список литературы включает 24 ссылки на отечественные и 260 – на зарубежные источники. Работа иллюстрирована 45 диаграммами, 82 таблицами и 4 схемами.

В обзоре литературы дан критический анализ существующих теорий атерогенеза, подробно изложена в его становлении роль лейкоцитов, обсуждены новые факторы риска атеросклероза, значение ряда белковых факторов в его развитии.

Материал диссертации, базирующийся на обследовании 214 больных, включая лиц с ИБС в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ), облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК), атеросклерозом, ассоциированным с ГБ, а также пациентов с ГБ без признаков атеросклероза, вполне достаточен для достижения цели и решения задач исследования.

Использованные диссертантом лабораторные, инструментальные методы, включая ультразвуковые, ангиографические, а также специальные (исследование лейкоцитарных культур), являются современными и адекватными.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания диссертации соответственно цели и задачам исследования.

По теме представленной диссертационной работы имеется 25 публикаций, излагающих разделы данной диссертации, в том числе 12 статей в журналах, включенных ВАК Минобразования РФ в перечень

периодических научных изданий, рекомендуемых для публикации научных работ. Имеются 2 патента РФ на изобретение.

Личный вклад автора в выполнение работы включал разработку дизайна исследования, клиническое обследование больных, создание компьютерной базы данных, разноплановую статистическую обработку и анализ результатов.

*Степень научной новизны, обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации* определяется полученными результатами.

Автором впервые разработана и применена методика исследования содержания белков в лейкоцитарных супернатантах с помощью иммуноферментного анализа, это дало возможность оценить конституциональные и индуцибельные белки, высвобождаемые нейтрофилами. В лейкоцитарных супернатантах больных с различной локализацией атеросклероза был впервые изучен белково – липидный паттерн. Уточнены особенности белковой продукции и различия в концентрациях изучаемых белков у лиц с ГБ, ИБС, ОААНК, а также сочетанием атеросклероза различных локализаций. В последнем случае было характерно повышенное содержание в супернатантах дефензинов-альфа, hs-CРБ, ЛПа и фактора Виллебранда (ФВ). Высказано положение, что высокое содержание в сыворотке дефензинов-альфа у больных с доклиническим и клинически выраженным атеросклерозом позволяет однозначно рассматривать их как маркер атерогенеза, свидетельствующий о выраженности воспалительной реакции. В работе показана взаимосвязь содержания дефензинов в сыворотке и супернатантах со структурными изменениями сердца при атеросклерозе.

Сравнительное изучение липидвысвобождающей способности лейкоцитов (ЛВСЛ) у лиц с доклиническим и клинически - манифестным атеросклерозом различных локализаций показало, что максимальные показатели наблюдаются при нестабильной стенокардии и сочетании

различных локализаций атеросклероза, свидетельствуя о тяжести и активности процесса. Выявлена связь ЛВСЛ с клиническими и лабораторными критериями ХСН, а также эффектом проводимой терапии статинами.

Кроме вышеуказанных положений автор работы сформулировал концепцию дезадаптации механизмов воспаления и врожденного иммунитета в рамках сердечно-сосудистого континуума у больных атеросклерозом.

Научная новизна исследования защищена патентом РФ № 2530593 от 14.08.2014 «Способ оценки белок синтезирующей функции лейкоцитов для клинических исследований».

**Практическая значимость исследования** заключается в реализации разработанных диссертантом алгоритмов лабораторного обследования населения в условиях реальной практики с использованием определения содержания белков в лейкоцитарных супернатантах, липидвысвобождающей способности лейкоцитов, hs-СРБ, ЛПа и фактора Виллебранда (ФВ) при скрининге у практически здоровых лиц, для диагностики ИБС и ОААНК, контроле эффективности терапии статинами.

**Внедрение результатов исследования в практику** осуществлено автором в работу лечебных учреждений г. Перми, программы обучения на кафедре пропедевтики внутренних болезней №1 ГБОУ ВПРО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера.

Автореферат полностью соответствует материалам диссертационной работы.

По прочтению диссертации *возникают вопросы*, на которые в порядке дискуссии хотелось бы услышать ответы:

1. Приведенные в работе результаты исследований липидвысвобождающей способности лейкоцитов свидетельствовали, что максимальные показатели наблюдались при нестабильной стенокардии и сочетании различных локализаций атеросклероза, свидетельствуя о тяжести и активности процесса.

Вносит ли это какой – либо негативный вклад в общее нарушение параметров липидного обмена у больных, если известно, что в период острого коронарного синдрома, каким является нестабильная стенокардия, в связи со стрессом атерогенные сдвиги липидов крови даже уменьшаются?

2. Результаты ангиографического исследования коронарных артерий в общей группе больных ИБС и в группе больных ИБС стабильного течения в сочетании с гипертонической болезнью выявили многососудистое атеросклеротическое стенозирующее поражение артерий. Однако связи тяжести поражения коронарного русла с ФК стенокардии и ФК ХСН не было отмечено. Чем можно объяснить отсутствие этой связи?


Указанные вопросы не умаляют впечатления от работы, имеющей не только научную, но и важную практическую значимость.

### ***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» является завершенным научным квалификационным исследованием. В ней, на основании комплексных изысканий, проведенных автором, решена значимая проблема в кардиологии – участие полиморфноядерных нейтрофилов в механизмах атерогенеза.

Диссертация полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает

присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности  
14.01.05 – «Кардиология».

Официальный оппонент – заведующий  
кафедрой госпитальной терапии  
Нижегородской государственной  
медицинской академии, доктор медицинских наук  
профессор, Заслуженный врач РФ  Н.Н. Боровков

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования «Нижегородская государственная  
медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации.

603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1  
тел.: (831)-439-09-43; факс: (831)-439-09-43  
e-mail: [rector@gma.nnov.ru](mailto:rector@gma.nnov.ru)

\_\_\_ Подпись профессора Боровкова Н.Н. «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ГБОУ ВПО «Нижегородская  
государственная медицинская академия»  
минздрава России, д.б.н.

«15» апреля 2015 г.

Н.Н. Андреева

