

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Загидуллина Шамиля Зарифовича 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

Атеросклероз – мультисистемная глобальная проблема современного здравоохранения, решение которой позволит значительно снизить смертность и инвалидизацию населения. Его клиническая манифестация связана с ишемией органов, кровоснабжаемых пораженными артериями. Наиболее часто встречающимися заболеваниями, ассоциированными с атеросклерозом, являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) и облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК).

Сложность проблемы заключается в том, что атерогенез начинается задолго до появления первых клинических признаков заболевания. Истинная распространенность атеросклероза, как патоморфологического процесса, у лиц старше 50 лет приближается к 100%. Несмотря на длительный период исследований, этиология и патогенез атеросклероза остаются недостаточно изученными. Ни одна из существующих концепций атерогенеза не дает всех ответов на вопросы, возникающие в ходе его изучения.

В «фокусе» многих концепций патогенеза атеросклеротического поражения сосудистой стенки значимая роль отводится лейкоцитам. Известно, что длительное повышение количества лейкоцитов в крови связано с увеличением долгосрочного риска ишемического инсульта, инфаркта миокарда или сосудистой смерти.

Роль полиморфноядерных нейтрофилов (ПМН) в развитии атеросклероза до недавнего времени изучалась недостаточно в связи с тем, что нейтрофильные инфильтраты реже обнаруживаются в атеросклеротических бляшках по сравнению с другими воспалительными клетками. В то же время, все больше данных свидетельствует о ключевой роли у этих клеток в развитии атеросклероза (Koenig W., 2011; Libby P., 2012).

В проведенном исследовании предпринята попытка изучить роль нейтрофилов и продуцируемых ими факторов у больных гипертонической болезнью, ИБС, ОААНК и сочетанным течением атеросклероза. Для этого исследованы ряд белковых факторов и липидвысвобождающая способность лейкоцитов (ЛВСЛ) в супернатантах, полученных в ходе выделения, концентрирования и культивирования лейкоцитов. Изучена возможность выявления в лейкоцитарных супернатантах у больных ГБ и атеросклерозом различных локализаций «классических» воспалительных белков (hs-CRP), тромбофилических (АЛТф, фактора Виллебранда (ФВ)), противомикробных (дефензины-альфа) факторов, а также липидных проатерогенных маркеров (ЛПа), и протеинов, маркирующих повреждение клеток (NT-proBNP, белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК)). Актуальной исследовательской задачей явилось

изучение динамики ЛВСЛ, содержания белково-пептидных факторов в лейкоцитарных супернатантах и в сыворотке крови, а также ряда провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа)) у больных атеросклерозом в качестве маркеров эффективности проводимой терапии статинами с учетом их потенциальной способности модулировать функциональную активность нейтрофилов.

Автор, выполнив большой объем разноплановых исследований с использованием новых современных диагностических технологий, сформулировал концепцию дезадаптации механизмов воспаления и врожденного иммунитета у больных атеросклерозом различной локализации. Таким образом, заявленная автором цель - выявить факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных атеросклерозом различных локализаций на основе структурно-функционального исследования миокарда и артериальной стенки новых лейкоцитарных и сывороточных маркеров, является весьма актуальной и соответствует специальности 14.01.05 - кардиология.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертация представляет рукопись на русском языке объёмом 231 страницы компьютерного 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 актуальность, формулирует цель и задачи исследования и положения, выносимые на защиту. Заявленные цель и задачи данного исследования соответствуют названию диссертационной работы.

Представленный автором обзор научной литературы современен и позволяет оценить актуальность предпринятого исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» обоснован объем выборок пациентов для достижения достаточной мощности исследования. Разработанный дизайн работы позволяет решить поставленную цель и задачи исследования. Группа сравнения сопоставима с группами наблюдения по возрастному и половому составу. Следует отметить, что автором разработан и запатентован собственный метод изучения белокпродуцирующей функции нейтрофилов использование которого позволило в условиях *in vitro* оценить эту функцию нейтрофилов. В ходе исследования запланирован и выполнен эксперимент, позволивший подтвердить возможность в условиях *in vitro* тесного межклеточного контакта и метаболического стресса продукции нейтрофилами NT-proBNP. Примененные статистические методы адекватны и обоснованы. Достоинством работы является использование математических методов, позволяющих интегрально охарактеризовать белково-пептидный паттерн и значимость его составляющих в различных клинических группах.

Результаты исследования изложены в 4 главах, посвященных описанию полученных данных в различных клинических группах больных атеросклерозом. Изложение результатов достаточно логичное, позволяющее оценить выявленные различия в группах больных доклиническим и клинически манифестным

атеросклерозом. В конце каждой главы приводится резюме.

Обсуждение результатов, полученных в исследовании, построено на их сопоставлении с современными данными науки в области изучения атерогенеза. В конце главы формулируется собственная концепция дезадаптации генетически детерминированных механизмов воспаления и врожденного иммунитета у больных атеросклерозом.

Формулировки выводов в полной мере соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации вытекают из полученных данных и содержат алгоритмы обследования больных в различных клинических ситуациях, ассоциированных с атерогенезом.

Достоверность результатов и новизна научных положений и выводов

Достоверность результатов подтверждается достаточной мощностью исследования, корректным дизайном диссертационной работы, а также адекватностью примененных исследовательских и статистических методов.

Автором впервые сопоставлен белково-пептидный паттерн, продуцируемый нейтрофилами, и структурно-функциональные изменения сердца и сосудов у больных различными клиническими формами атеросклероза.

Впервые получены данные о возможности продукции NT-proBNP нейтрофилами больных ИБС хронической сердечной недостаточностью. Впервые разработана и апробирована методика исследования содержания белков в лейкоцитарных супернатантах, позволяющая оценить конституциональные и индуцибельные белки, высвобождаемые этими клетками. В ходе исследования установлена у различных значимость изученных маркеров у больных ИБС, ОААНК и ГБ. Впервые установлена связь содержания дефензинов-альфа в сыворотке и супернатантах с показателями структурного ремоделирования сердца. Безусловным достоинством диссертации является разработанная концепция дезадаптации механизмов воспаления и врожденного иммунитета в рамках сердечно-сосудистого континуума у больных атеросклерозом различных локализаций. Впервые установлена возможность снижения на фоне терапии статинами продукции нейтрофилами СРБ и дефензинов-альфа, а также величины ЛВСЛ, что, очевидно, отражает их плеiotропные свойства.

Оценка практической значимости

В результате проведенного научного исследования установлены новые дополнительные маркеры атерогенеза и определены количественные значения этих показателей, свойственные больным атеросклерозом различных локализаций. Предложены алгоритмы, позволяющие выявить как доклинические стадии атерогенеза, так и клинически манифестные формы. Автором, по данным дуплексного сканирования артерий, установлены маркеры, свойственные нестабильной стенокардии и «нестабильным» атеросклеротическим поражениям. Показана возможность использования некоторых лейкоцитарных маркеров для контроля эффективности проводимой терапии статинами.

Оценка завершенности исследования, публикации автора

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 в области медицины, в, частности, кардиологии.

Материалы диссертации отражены в 25 печатных работах, в том числе 12 - в журналах, рекомендованных экспертным советом ВАК по медицине для опубликования результатов по докторским диссертациям. Автором получен патент РФ на изобретение по разработке способа диагностики функционального класса хронической сердечной недостаточности у больных стенокардией и патент РФ на способ оценки белоксинтезирующей функции лейкоцитов для клинических исследований. Результаты работы достаточно полно доложены на международных, российских и региональных конференциях.

В то же время, анализ диссертации позволяет сделать рекомендации по оптимизации дальнейших научных исследований.

1. В работе встречаются единичные орфографические ошибки и стилистические неточности, которые не влияют на грамотное в целом содержание диссертации. Целесообразно иллюстрации в работе обозначать как «рисунки», а не «диаграммы».
2. У подгруппы больных ИБС со стенокардией напряжения проведена экспериментальная работа *in vitro* по изучению динамики концентрации NT-proBNP в культурах лейкоцитов – этот раздел лучше назвать клинико-экспериментальным.
3. В работе изучена динамика новых биомаркеров под влиянием комплексного лечения с применением различных статинов, которые различаются по своей эффективности. В связи с этим рекомендуется конкретизировать методику терапии, в частности, разовую и суточную дозы этой группы препаратов.

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

1. Что Вы вкладываете в понятие врожденного иммунитета? Отражает ли в полной мере уровень дефензинов состояние врожденного иммунитета?
2. Ваша большая и трудоемкая работа, во многом, построена на комплексном использовании методики определения белокпродуцирующей способности культуры лейкоцитов у больных атеросклерозом путем инкубации клеточной суспензии пациентов в течении 72 часов. Почему выбран именно этот срок инкубации? Были ли проведены экспериментальные исследования по изучению динамики содержания биологических субстратов в процессе инкубации лейкоцитов?
3. Какой порядок мероприятий Вы рекомендуете для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, в частности, ишемической болезни сердца, острого коронарного синдрома и др.? То есть, целесообразно ли вначале проводить исследования предложенных Вами маркеров атерогенеза и при их положительном значении – последующих диагностических, в т.ч. инвазивных, методов или же начинать диагностический поиск с коронарографии при остром коронарном синдроме и ангиографии – при других локализациях атеросклеротического процесса?
4. Поясните, какова сравнительная диагностическая эффективность / информативность широкого спектра лейкоцитарных и сывороточных

маркеров атеросклероза различной локализации, отражающих суть континуума сердечно-сосудистых заболеваний?

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 решены научные проблемы, имеющие важное теоретическое и практическое значение, – изучена роль нейтрофильных лейкоцитов с позиций разработанной концепции дезадаптации механизмов воспаления и врожденного иммунитета у больных атеросклерозом различной локализации, разработаны новые методы диагностики атеросклероза, а также предложения по выбору тактики лечения. 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.

Официальный оппонент
Заведующий кафедрой пропедевтики
внутренних болезней ГБОУ ВПО
«Башкирский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук, заслуженный
деятель науки РФ, профессор

Ш.З. Загидуллин

Загидуллин Шамиль Зарифович
450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3
Тел.: 8(347)272-41-73
Сот.: +7 917 44 24863
E-mail: zshamil@inbox.ru

22.05.2015г.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации
Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней

