

Сведения о результатах публичной защиты

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

Решение диссертационного совета Д 208.067.02

на заседании 23 июня 2015 года диссертационный совет принял решение присудить Владимирскому В.Е. ученую степень доктора медицинских наук.

На заседании присутствовали члены диссертационного совета:

1. Туев Александр Васильевич (14.01.05 – кардиология, медицинские науки), д.м.н., профессор, председатель диссертационного совета;
2. Минаева Наталья Витальевна (14.01.08 – педиатрия, медицинские науки), д.м.н.; профессор, учёный секретарь диссертационного совета;
3. Аверьянова Наталья Ивановна, (14.01.08 – педиатрия, медицинские науки), д.м.н., профессор;
4. Василец Любовь Михайловна (14.01.05 – кардиология, медицинские науки), д.м.н., профессор;
5. Галанина Алена Васильевна (14.01.08 – педиатрия, медицинские науки), д.м.н., доцент;
6. Зубарев Михаил Анатольевич (14.01.05 – кардиология, медицинские науки), д.м.н., профессор;
7. Карпунина Наталья Сергеевна (14.01.05 – кардиология, медицинские науки), д.м.н., доцент;
8. Мерзлова Нина Борисовна (14.01.08 – педиатрия, медицинские науки), д.м.н., профессор;
9. Некрутенко Людмила Александровна (14.01.05 – кардиология, медицинские науки), д.м.н., профессор;
10. Репецкая Марина Николаевна (14.01.08 – педиатрия, медицинские науки), д.м.н., профессор;
11. Санакоева Людмила Павловна (14.01.08 – педиатрия, медицинские науки), д.м.н., доцент;
12. Софронова Людмила Васильевна (14.01.08 – педиатрия, медицинские науки), д.м.н.; профессор;
13. Сыромятникова Людмила Илариевна (14.01.05 – кардиология, медицинские науки), д.м.н., доцент;
14. Фурман Евгений Григорьевич (14.01.08 – педиатрия, медицинские науки), д.м.н., профессор;

15. Хлынова Ольга Витальевна (14.01.05 – кардиология, медицинские науки), д.м.н., профессор;
16. Ховаева Ярослава Борисовна (14.01.05 – кардиология, медицинские науки), д.м.н., профессор.

1. По диссертации принято следующее заключение:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция дезадаптации механизмов воспаления и врожденного иммунитета в рамках сердечно-сосудистого континуума (ССК) у больных атеросклерозом различных локализаций, объясняющая связь «традиционных» факторов риска развития атеросклероза и изменений сосудистой стенки в следствие хронического воспаления с участием нейтрофильных лейкоцитов;

введены понятия о новых ранних маркерах атерогенеза, а также лейкоцитарных факторах, свойственных клинически манифестным и нестабильным по течению формам ассоциированных с атеросклерозом заболеваний, позволяющих увеличить эффективность их диагностики и оптимизировать лечение;

предложена методика исследования содержания белков в лейкоцитарных супернатантах с помощью иммуноферментного анализа, позволяющая оценить конституциональные и индуцибельные белки, высвобождаемые нейтрофилами *in vitro*;

доказана перспективность использования новых маркеров атерогенеза (величина липидвысвобождающей способности лейкоцитов (ЛВСЛ), концентрация дефензинов-альфа в сыворотке крови и лейкоцитарных супернатантах, содержание в лейкоцитарных супернатантах липопротеина а (ЛП_а), С-реактивного белка (СРБ)) для оценки выраженности процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

впервые изучен белково-пептидный паттерн в лейкоцитарных супернатантах больных с разной локализацией и распространенностью атеросклероза, при этом определены различия концентраций изучаемых белков, характерных для пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), ишемической болезнью сердца (ИБС), облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) и сочетанным атеросклерозом;

показано, что у больных ГБ в лейкоцитарных супернатантах обнаруживаются высокие концентрации дефензинов-альфа и N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического белка (NT-proBNP), в то время как величина ЛВСЛ не отличается от уровня у здоровых лиц;

впервые при выполнении экспериментальной работы продемонстрирован факт роста концентрации NT-proBNP в процессе культивирования лейкоцитов больных ИБС, имеющих сердечную

недостаточность, что косвенно указывает на возможность продукции данного пептида нейтрофильными лейкоцитами;

определены «доминанты» белковой продукции в различных клинических ситуациях: так у больных ИБС в супернатантах обнаружена высокая концентрация широкого спектра молекул с превалированием дефензинов-альфа, NT-proBNP и фактора Виллебранда (ФВ), а у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей - ЛПА и СРБ, при этом установлено высокое содержание СРБ в супернатантах в случае нестабильного характера атеросклеротических бляшек и проксимального типа поражения сосудистого русла;

проведено сравнительное изучение ЛВСЛ в группах больных доклиническим и клинически манифестным атеросклерозом различных локализаций, при этом показано, что максимальное значение этого показателя определяется у пациентов с нестабильной стенокардией и сочетанным атеросклерозом, что подтверждает значимость этого показателя как маркера тяжести и активности атерогенеза;

установлена прямая взаимосвязь величины ЛВСЛ с клиническими, биохимическими и ультразвуковыми маркерами хронической сердечной недостаточности (ХСН), что указывает на общность процессов формирования атеросклеротического поражения сосудов и миокардиальной недостаточности в рамках сердечно-сосудистого континуума;

определена прямая корреляция содержания дефензинов-альфа в сыворотке крови и лейкоцитарных супернатантах с показателями, отражающими структурные изменения сердца (конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ), конечный систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), тип ремоделирования), что подтверждает взаимозависимость процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы и хронической воспалительной реакции у больных атеросклерозом;

доказано снижение величины ЛВСЛ, а также концентрации СРБ и дефензинов-альфа в супернатантах на фоне комплексной терапии с включением статинов у пациентов с сочетанным атеросклерозом, что позволяет говорить о дополнительных (плейотропных) эффектах терапии статинами в аспекте модулирования синтетической активности лейкоцитов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается следующим:

разработан и внедрен способ оценки белокпродуцирующей функции нейтрофилов, показана возможность использования этого метода для проведения клинических исследований (патент РФ №2530593);

установлены новые лейкоцитарные факторы риска атеросклероза и определены их количественные значения, характерные для больных атеросклерозом различных локализаций и здоровых лиц;

показано, что у больных ОААНК концентрация СРБ в лейкоцитарных супернатантах свыше 70 мкг/л ассоциирована с «нестабильным» характером атеросклеротических бляшек по данным дуплексного сканирования артерий;

установлено, что величина ЛВСЛ более 0,18 ммоль/л может служить дополнительным диагностическим критерием нестабильной стенокардии.

определено, что величины содержания дефензинов-альфа в лейкоцитарных супернатантах более 300214 пг/мл и ЛВСЛ более 0,15 ммоль/л могут выступить в качестве маркеров формирования ИБС;

предложены оптимальные алгоритмы обследования больных ГБ без клинически манифестного атеросклероза, пациентов с предполагаемой стабильной и нестабильной стенокардией, ОААНК, а также сочетанным атеросклерозом;

продемонстрирована эффективность терапии статинами для модулирования продукции лейкоцитами ряда белков (СРБ и дефензины-альфа) ассоциированных с атерогенезом, что подтверждает необходимость использования этих препаратов не только с целью улучшения липидного профиля, но и для непосредственного воздействия на процессы воспаления, сопряженного с функциональной активностью лейкоцитов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что последние получены на сертифицированном оборудовании и легко воспроизводимы в различных условиях.

Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказывается:

объемом исследований и их уровнем, обеспеченным широким арсеналом средств современного клинического, лабораторно-инструментального и статистического анализа, в соответствии с поставленными задачам;

адекватным цели и задачам исследования дизайном работы;

проведенным анализом современной научной литературы, результаты которого всесторонне обсуждены и использованы при обосновании выдвинутой соискателем концепции атерогенеза;

правильно выбранной методологией математической обработки материала с использованием современного программного пакета Статистика 8.0.

Личный вклад соискателя состоит в его участии на всех этапах исследовательского процесса: разработке дизайна, планировании, организации и проведения клинического обследования пациентов, статистической обработке полученных данных и интерпретации результатов, подготовке публикаций по данной работе.

Диссертационный совет Д 208.067.02 постановил, что 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, объясняющие важную роль в атерогенезе нейтрофильных лейкоцитов, предложены новые лабораторные маркеры ранних и поздних стадий формирования атеросклеротических изменений сосудистой стенки, а также обосновано применение статинов для коррекции лейкоцитарных факторов риска.

Совокупность решенных исследовательских задач позволяет квалифицировать результаты данной диссертационной работы как научное достижение. По объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842, предъявляемым к докторским диссертациям.

На заседании 23 июня 2015 года диссертационный совет принял решение присудить Владимирскому В.Е. ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 8 докторов наук по специальности защищаемой диссертации 14.01.05 – кардиология, участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 16, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель

диссертационного совета, профессор

А.В. Туев

Ученый секретарь

диссертационного совета, профессор

Н.В. Минаева



25.06.2015.