

«УТВЕРЖДАЮ»

**Проректор по науке и инновационной деятельности
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор**

 **А.В. Силин**
_____ **2020 г.**

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Тарасова Андрея Анатольевича «Патогенетическое и прогностическое значение эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления в развитии сосудистых поражений при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2 типа», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Актуальность избранной темы

Атеросклероз и ишемическая болезнь сердца (ИБС) остаются одной из важнейших проблем всемирного здравоохранения в связи с их неблагоприятным вкладом в демографические процессы. Несмотря на активно проводимые профилактические мероприятия, распространенность атеросклероз-ассоциированных заболеваний увеличивается, хотя смертность от ИБС за последние декады существенно снизилась благодаря внедрению современных алгоритмов ранней диагностики и эффективного лечения [Шляхто Е.В. и соавт., 2019]. Не менее важной медико-социальной проблемой является сахарный диабет (СД), при котором сосудистые осложнения являются основной причиной снижения качества и продолжительности жизни. Как известно, на долю атеросклеротических ангиопатий, в первую очередь, ИБС, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, мозгового инсульта, приходится до 80% неблагоприятных исходов у больных СД 2 типа

[Дедов И.И., Шестакова М.В., 2018]. Серьезные трудности представляет раннее выявление бессимптомного атеросклероза для адекватной оценки степени сердечно-сосудистого риска и проведения эффективной профилактики кардиоваскулярных событий. Так, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что система SCORE, применяемая для оценки сердечно-сосудистого риска в популяции, недостаточно информативна, т.к. она не отражает наличие бессимптомного атеросклероза, который переводит пациента в категорию высокого или очень высокого риска [Бойцов С.А., 2012, 2019, Оганов Р.Г., 2017].

В настоящее время доказана связь между атерогенезом и эндотелиальной дисфункцией (ЭД), в развитии которой важную роль играет низко-интенсивное системное воспаление (low grade inflammation) [Muller C., 2014, 2019, Kaptoge S et al., 2014, 2018]. Диагностические и прогностические аспекты различных эндогенных факторов риска при ИБС и метаболических нарушениях с позиции их влияния на повреждение сосудистого эндотелия при этих процессах активно изучаются. Анализ клинико-патогенетических особенностей развития сердечно-сосудистой патологии при атеросклерозе и сахарном диабете 2 типа, а также применяемых систем оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний говорит не только об актуальности дальнейших исследований по избранной теме, но и подтверждает целесообразность изучения вклада иммунного воспаления в процессы ЭД и атерогенеза.

В связи с изложенным не вызывает сомнений актуальность проведенного автором исследования и необходимость в проведении комплексного анализа взаимосвязи показателей эндотелиальной дисфункции (ЭД), цитокинового дисбаланса и антителопродукции к компонентам соединительной ткани с одной стороны и манифестацией сердечно-сосудистой патологии с другой стороны в группах пациентов с бессимптомным атеросклерозом (БАС), ИБС и СД 2 типа.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов, рекомендаций и заключений

Достоверность результатов и сделанных на их основе выводов обусловлена правильной методологией и концепцией подхода к решению поставленных задач, соблюдением принципа преемственности, репрезентативностью клинических

групп, сформированных на каждом этапе исследования. Предложенный соискателем дизайн исследования полностью соответствует целям и поставленным задачам, что обеспечивает достоверность полученных автором результатов. Правильный подбор и адекватное стандартное обследование пациентов, их сопоставимый демографический состав, достаточное количество включенных в каждую группу лиц позволили провести качественный статистический анализ и сделать на его основе обоснованные выводы. Обследование пациентов проводилось с использованием современных методов лабораторного и инструментального исследования и базировалось на действующих Национальных рекомендациях и стандартах. Для определения сывороточной концентрации маркеров системного воспаления: СРБ, ЭТ-1, ффВ и eNOS, ключевых провоспалительных цитокинов и суммарных антител класса IgG к коллагену I и III типов, антител к хондроитин-сульфату и гиалуроновой кислоте использовался высокочувствительный и специфичный метод иммуноферментного анализа. Проба на эндотелий-зависимую вазодилатацию проводилась на современном оборудовании с применением соответствующей компьютерной программы.

Математическая обработка полученных данных проведена с использованием современных методов статистического анализа. Для оценки прогностических характеристик исследованных маркёров аутоиммунного воспаления, неспецифических воспалительных маркёров и маркёров ЭД автором использован многофакторный, кластерный, регрессионный и ROC-анализ.

Выводы диссертации научно обоснованы, полностью соответствуют поставленным задачам и отражают полученные автором результаты. Выводы с 1 по 8 основаны на результатах первого этапа исследования и подтверждают первые 5 положений, выносимых на защиту. Автор в своей работе продемонстрировал, что не только манифестные формы ИБС, но и БАС, и СД 2 типа характеризуются развитием ЭД, системного воспалительного ответа и продукцией аутоантител к компонентам соединительнотканного матрикса сосудистой стенки. Наличие выявленных автором взаимосвязей маркёров ЭД и иммунного воспаления между собой и с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также зависимость профиля циркулирующих маркёров иммунного воспаления и ЭД от клинической формы

атеросклероза, наличия МС, СД 2 типа, тяжести поражения миокарда и почек позволило соискателю сделать вывод о патогенетической роли исследованных маркёров в развитии сосудистых и органных поражений при БАС, ИБС и СД 2 типа. Анализ зависимости обнаруженных сдвигов от наличия манифестной ИБС и СД 2 типа показал, что уровень маркёров ЭД и иммунного воспаления отражает не только тяжесть сосудистых поражений, но и их ассоциацию с нарушением углеводного обмена. С помощью корреляционного анализа диссертантом была подтверждена достоверная взаимосвязь ключевых провоспалительных цитокинов, аутоантител к компонентам соединительной ткани и циркулирующих маркёров ЭД с нарушением структуры и функции миокарда, что может рассматриваться как вклад иммуно-воспалительных механизмов в поражение органов-мишеней.

Выводы с 9 по 13 основаны на результатах второго этапа исследования и подтверждают два последних положения, выносимых на защиту. При помощи современных статистических методов диссертант определил спектр традиционных факторов риска, а также профили маркёров ЭД и иммунного воспаления, вносящие наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых событий. На основании полученных данных были рассчитаны дискриминационные значения наиболее значимых маркеров и продемонстрирована эффективность их включения в профиль традиционных факторов риска для мониторинга пациентов высокого риска. Диссертант установил, что при БАС наиболее эффективным является дополнительная оценка уровней ИЛ-1 β и анти-К; при ИБС в отсутствие СД 2 типа – оценка уровней анти-ГК и eNOs; у лиц с СД 2 типа без ИБС – оценка ПФЭ и уровня анти-ХиС; при ИБС на фоне СД 2 типа – оценка уровня ИЛ-6. Эти результаты позволили автору предложить алгоритм стратификации уязвимых в плане развития сердечно-сосудистых осложнений лиц при БАС, ИБС и СД 2 типа с включением таких маркёров ЭД и иммунного воспаления как ИЛ-1 β , анти-К, eNOs, анти-ГК, ПФЭ, анти-ХиС и ИЛ-6, что в полной мере отражено в практических рекомендациях.

Касаясь оформления диссертации необходимо подчеркнуть, что работа хорошо структурирована, все ее разделы логически связаны между собой, соответствуют цели и задачам исследования. Весь фактический материал представлен в таблицах, диаграммах, наглядно проиллюстрирован

клиническими примерами из собственной практики, скриншотами и рисунками, что говорит о высокой профессиональной подготовке автора и современном научно-методическом уровне представленной работы. Выводы и практические рекомендации вытекают из полученных автором результатов, обоснованы, грамотно сформулированы, соответствуют потребностям практической медицины и доступны для внедрения в практику.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, содержит всю ключевую информацию по результатам исследования, на основании которых выдвинуты основные научные положения данной работы и сформулированы выводы.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов

Новизна проведенного исследования заключается в том, что автору впервые удалось показать, что механизмы иммуно-опосредованного системного воспаления участвуют в повреждении сосудистой стенки при атеросклероз-ассоциированных ангиопатиях. Уже на доклинической стадии атеросклеротического процесса бессимптомное поражение сосудов характеризуются развитием ЭД, системного воспалительного ответа и продукцией аутоантител к компонентам соединительно-тканного матрикса сосудистой стенки. При этом уровни ключевых провоспалительных цитокинов, аутоантител к компонентам соединительной ткани и циркулирующих маркёров ЭД взаимосвязаны между собой и с традиционными факторами риска ССЗ, что говорит о патогенетической роли исследованных маркёров в развитии сосудистых поражений при БАС, ИБС и СД 2 типа.

Получены новые данные об особенностях изменения исследованных маркёров в зависимости от стадии заболевания, наличия МС, СД 2 типа и от тяжести поражения миокарда и почек. В результате сравнительного анализа автором впервые определены характерные профили циркулирующих маркёров иммунного воспаления и ЭД при изучаемых процессах. Показано, что их уровни отражают тяжесть сосудистых поражений и дисфункцию органов-мишеней, при этом нарушение углеводного обмена ассоциировано с более выраженными изменениями маркёров ЭД и иммунного воспаления. Впервые при помощи кластерного анализа автор продемонстрировал вклад маркёров иммунного воспаления и ЭД в развитие сердечно-сосудистых событий при

БАС, при ИБС в зависимости от наличия СД 2 типа и МС. Безусловная новизна полученных диссертантом результатов заключается и в том, что им впервые дана оценка прогностической значимости спектра биомаркеров, отражающих иммунное воспаление и дисфункцию эндотелия, при БАС, при СД 2 типа и при клинически манифестных формах ИБС.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для науки и практики

Значимость работы Тарасова А.А. для медицинской науки заключается в том, что автору удалось дополнить концепцию патогенеза сосудистых поражений при ИБС и нарушениях углеводного обмена. Доказанная автором роль маркёров ЭД, ключевых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6) и аутоантител к соединительнотканному матриксу сосудистой стенки (суммарные антитела к коллагену I и III типов, сульфатированным гликозаминогликанам и гиалуроновой кислоте) в повреждении сосудистой стенки и их вклада в развитие сердечно-сосудистых осложнений, помогает раскрытию молекулярных механизмов, лежащих в основе атерогенеза при БАС, ИБС и СД 2 типа.

Практическая значимость работы заключается в повышении качества диагностики и прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений при атеросклероз-ассоциированной патологии. Автором выделены наиболее информативные в прогностическом плане маркёры при БАС, ИБС и СД 2 типа, определены дискриминационные значения для прогностически значимых показателей и предложен инновационный алгоритм стратификации «уязвимых» больных в указанных группах с использованием уровней циркулирующих маркёров ЭД, ключевых провоспалительных цитокинов и аутоантител к компонентам матрикса сосудистой стенки.

Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки

Результаты диссертационного исследования Тарасова Андрея Анатольевича «Патогенетическое и прогностическое значение эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления в развитии сосудистых поражений при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2 типа» вносят

существенный вклад в развитие такого раздела медицины как «внутренние болезни». В результате проведенной работы получены доказательства важной роли механизмов иммунного воспаления в патогенезе дисфункции эндотелия и атерогенеза при коронарной болезни сердца и нарушениях углеводного обмена. Наряду с этим продемонстрирован вклад иммуно-воспалительного процесса в поражение таких органов-мишеней, как миокард и почки. Не менее важным результатом является прогностическая значимость исследованных маркеров, т.к. данная работа предлагает новый подход к оценке 5-тилетнего риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при БАС, СД 2 типа и ИБС в реальной клинической практике.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

На основании полученных автором доказательств роли иммунного воспаления и эндотелиальной дисфункции в повреждении сосудистой стенки при сердечно-сосудистых заболеваниях представляется возможным рассматривать содержание циркулирующих маркеров ЭД, уровней провоспалительных цитокинов и концентрацию аутоантител к компонентам соединительной ткани сосудистой стенки как объективный показатель степени сердечно-сосудистого риска. Наиболее информативные маркеры могут рассматриваться как реклассификаторы кардиоваскулярного риска у определенных категорий пациентов. Перспективным представляется использование указанных маркеров и в качестве тестов для оценки эффективности долгосрочной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты работы могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике, а также в учебном процессе при подготовке врачей по специальности «лечебное дело».

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 89 научных работ. Результаты исследования были опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, внесенных в Перечень журналов и изданий, утвержденных Высшей аттестационной комиссией. В изданиях, рекомендованных ВАК для опубликования материалов диссертационных исследований, опубликовано 18 статей, в иностранных журналах 11

публикаций, из них 2 статьи и 9 тезисов. Всего в изданиях, включенных в базы Scopus и Web of Science, опубликована 21 работа. Содержание диссертации соответствует содержанию опубликованных работ. Результаты работы апробированы на ведущих всероссийских и зарубежных конгрессах, научно-практических конференциях, съездах, где они были представлены в виде устных и стендовых докладов.

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет. Однако в процессе рецензирования работы возникли следующие вопросы:

1. Какие с Вашей точки зрения наиболее значимые иммунологические маркеры следует учитывать в качестве тестов для оценки эффективности долгосрочной терапии и прогнозирования риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у больных с сахарным диабетом 2 типа и гиперурикемией?
2. Как вы можете объяснить вклад ИЛ-1 β и анти-К в объективизацию кардиоваскулярного риска при БАС ?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Тарасова Андрея Анатольевича «Патогенетическое и прогностическое значение эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления в развитии сосудистых поражений при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2 типа», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук профессора Бабаевой Аиды Руфатовны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема уточнения патогенеза сосудистых поражений при ИБС и нарушениях углеводного обмена, что способствует объективизации оценки кардиоваскулярного риска и имеет важное научно-практическое значение для специальности «внутренние болезни».

По актуальности, методологическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Тарасова Андрея Анатольевича «Патогенетическое и прогностическое значение эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления в развитии сосудистых поражений при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2 типа» соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842

с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168 в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Отзыв о диссертационной работе А.А.Тарасова обсужден и утвержден на заседании кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э.Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова».

Протокол № 10 от « 26 » марта 2020 года.

Заведующий кафедрой терапии, ревматологии,
экспертизы временной нетрудоспособности
и качества медицинской помощи им. Э.Э.Эйхвальда
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России,
Главный научный консультант ФГБОУ ВО
СЗГМУ им. И.И.Мечникова Минздрава России
академик РАН, заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

В.И.Мазуров

191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
Тел.: +7 (812) 303-50-00; e-mail: rectorat@szgmu.ru



СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертационной работе Тарасова Андрея Анатольевича на тему «Патогенетическое и прогностическое значение эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления в развитии сосудистых поражений при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2 типа», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное наименование организации	ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России
Адрес организации	191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41
Телефон	8 (812) 303-50-01, 8 (812) 303-50-35
Адрес электронной почты	rectorat@szgmu.ru
Веб-сайт	www.szgmu.ru

Список основных публикаций работников ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет:

1. Мазуров В.И., Столов С.В., Беляева И.Б., Трофимов Е.А. Участие иммунновоспалительных механизмов в патогенезе коронарного атеросклероза // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2015. Т. 7. № 4. С. 13-23.
2. Мазуров В.И., Гончар Н.В. Коморбидные состояния при первичном ожирении как возможные предикторы метаболического синдрома у детей // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2015. Т. 7. № 1. С. 15-21.
3. Маслянский А.Л., Звартау Н.Э., Колесова Е.П., Козленок А.В., Васильева Е.Ю., Мазуров В.И., Конради А.О., Шляхто Е.В. Субклиническое поражение сердечно-сосудистой системы у больных ревматологическими заболеваниями // Российский кардиологический журнал. 2015. Т. 20. № 5. С. 93-100.
4. Маслянский А.Л., Звартау Н.Э., Колесова Е.П., Васильева Е.Ю., Мазуров В.И., Конради А.О. Оценка функционального состояния эндотелия у больных ревматологическими заболеваниями // Артериальная гипертензия. 2015. Т. 21. № 2. С. 168-180.
5. Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Столов С.В., Беляева И.Б. Влияние генно-инженерных биологических препаратов на снижение кардиоваскулярного риска у ревматологических больных // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2016. Т. 8. №4. С. 7-10.
6. Гайдукова И.З., Мазуров В.И., Инамова О.В., Василенко Е.А. Сердечно-сосудистый риск применения эторикоксиба в ревматологии — вопрос без ответа // Русский медицинский журнал «Медицинское обозрение». 2019. №11(II). С. 71-74.

Проректор по науке
и инновационной деятельности
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России



А.В. Силин



федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Северо-Западный
государственный медицинский университет
имени И.И. Мечникова"
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России)

191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41
ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000,
ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679, КПП 784201001
ОКВЭД 80.3; 85.1; 73.10; 75.21
тел.: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35
www.szgm.ru

27.01.2020 № 457-01/к
На _____ от _____

Председателю диссертационного совета
Д 208.008.10

при Федеральном государственном
бюджетном образовательном учреждении
высшего образования
«Волгоградский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
д.м.н., профессору М.Е. Стаценко

Глубокоуважаемый Михаил Евгеньевич!

В ответ на письмо №82-р от 24.01.2020 г. сообщаем, что ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России согласен выступить в качестве ведущей организации и дать отзыв на диссертацию Тарасова А.А. на тему: «Патогенетическое и прогностическое значение эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления в развитии сосудистых поражений при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2 типа», представленной к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Проректор по науке
и инновационной деятельности

А.В. Силин