

О Т З Ы В
официального оппонента доктора медицинских наук
профессора Панова Алексея Владимировича
на диссертацию 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», представленную к защите на соискание
ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.04 - внутренние болезни

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклеротическим процессом, остаются ведущей проблемой современной медицины и здравоохранения в связи с их высокой распространенностью и медико-социальной значимостью. Несмотря на масштабные профилактические мероприятия, заболеваемость ИБС растет в разных странах, что во многом связано с увеличением продолжительности жизни населения, неблагоприятным влиянием факторов сердечно-сосудистого риска, в частности, заболеваний и состояний, предрасполагающих к коронарному атеросклерозу.

Сахарный диабет 2 типа (СД 2), при котором сосудистые осложнения являются основным фактором, определяющим прогноз, продолжительность и качество жизни пациентов, является частым коморбидным заболеванием, сочетающимся с ИБС. При этом ИБС, развившаяся на фоне СД 2, рассматривается как форма макроангиопатии, т.е. как макрососудистое осложнение СД 2 типа. Одним из чрезвычайно важных аспектов профилактики неблагоприятных исходов при сердечно-сосудистой патологии является ранняя диагностика атеросклеротического поражения сосудов, которая, несмотря на имеющиеся методы визуализации, нередко представляет серьезные трудности. В связи с этим чрезвычайно важной научно-практической задачей остается адекватная стратификация сердечно-сосудистого риска. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что система SCORE, применяемая для оценки сердечно-сосудистого риска в популяции, недостаточно информативна, т.к. не отражает наличия бессимптомного атеросклероза (БАС) и, как правило, занижает степень сердечно-сосудистого риска.

Диссертационное исследование Тарасова А.А., раскрывающее ключевые звенья патогенеза атеросклероз-ассоциированных сосудистых поражений при ИБС и СД 2 типа с позиции участия иммунного воспаления и эндотелиальной дисфункции в атерогенезе, направлено не только на расширение представлений о механизме развития атеросклероза, но и на повышение качества оценки сердечно-сосудистого риска на основании изученных маркеров. В представленной работе исследован целый комплекс показателей, отражающих функцию эндотелия, активность иммунного воспаления и аутоиммунных реакций для оценки роли иммуноопосредованного системного воспаления в повреждении сосудистой стенки при ИБС, СД 2 типа и при сочетании этих заболеваний. Актуальность выполненного исследования не вызывает сомнений, т.к. оно в полной мере соответствует современной воспалительной концепции атеросклероза и роли нарушений углеводного обмена при этой патологии. Важность этого аспекта подтверждается тем фактом, что в последние годы активно обсуждается возможность медикаментозной коррекции механизмов системного воспаления для профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Прикладной аспект диссертации также представляется весьма актуальным, так как целью и задачами исследования является поиск прогностически значимых биомаркеров, которые могут быть использованы как дополнительные реклассификаторы сердечно-сосудистого риска.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций обеспечена достаточным клиническим материалом, грамотно спланированным дизайном исследования, который полностью адекватен поставленным целям и решаемым задачам, качественно проведенным обследованием пациентов, применением современных методов специального исследования, в т.ч. оригинальных тестов, а также проведением детального и тщательного статистического анализа, позволившего сделать достоверные заключения.

Диссертация выполнена на большом клиническом материале: в исследование было включено 488 человек, из которых было сформировано 3 основных клинических группы больных и контрольная группа. Проведенное общепринятое клинико-инструментальное и лабораторное обследование пациентов подтверждает обоснованность диагноза и правильный подбор клинических групп. Заслуживает особого внимания дополнительное обследование пациентов, которое включало в себя количественное определение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, провоспалительных цитокинов и антител к основным компонентам соединительной ткани (коллагену, гиалуроновой кислоте, хондроитин-сульфату).

Дизайн исследования, разработанный автором, соответствует поставленной цели, определяет пути решения научных задач, гарантирует обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций. Математическая обработка полученных данных проведена с использованием современных методов статистического анализа: наряду с параметрическими и непараметрическими методами статистики автором использованы корреляционный, многофакторный, кластерный, регрессионный и ROC-анализ. Эти методы позволили установить достоверные различия и закономерности, выявить значимые связи и ассоциации между изученными биомаркерами и факторами риска, а также определить прогностическую значимость исследованных показателей.

**Степень научной новизны, достоверность результатов,
выводов и практических рекомендаций**

Исследование А.А. Тарасова проведено в два этапа; на первом этапе наряду с оценкой функции эндотелия впервые исследованы иммунологические маркеры повреждения сосудистой стенки. Автором выполнен комплексный анализ инструментальных и лабораторных показателей, характеризующих эндотелиальную функцию и иммуно-опосредованное воспаление при БАС, ИБС, СД 2 типа и сочетании ИБС с СД 2 типа.

В ходе первого этапа исследования получены оригинальные результаты, демонстрирующие участие иммуно-опосредованного системного воспаления в повреждении сосудистой стенки при атеросклероз-ассоциированных ангиопатиях.

Показано, что уже на доклинической стадии атеросклеротического процесса ЭД сочетается с развитием системного воспалительного ответа и продукцией аутоантител к компонентам соединительно-тканного матрикса сосудистой стенки. Кроме того, доказана взаимосвязь ключевых провоспалительных цитокинов, аутоантител к компонентам соединительной ткани и циркулирующих маркёров ЭД между собой и с традиционными факторами риска ССЗ. Автором получены новые данные об особенностях изменения исследованных маркёров в зависимости от стадии атеросклероза (доклиническая/клиническая), наличия МС, СД 2 типа и от тяжести поражения миокарда и почек.

На втором этапе была проведена комплексная оценка вклада традиционных факторов риска в развитие ССО в течение 5 лет проспективного наблюдения, выделен профиль традиционных факторов риска и конкретных биомаркёров, наиболее значимых в плане их развития. В результате математического анализа автором определены характерные профили циркулирующих маркёров иммунного воспаления и ЭД при изучаемых процессах. Показано, что исследованные биомаркеры отражают тяжесть сосудистых поражений и дисфункцию органов-мишеней, при этом нарушение углеводного обмена ассоциировано с более выраженным изменениями маркёров ЭД и иммунного воспаления. При помощи кластерного анализа автор показал вклад маркёров иммунного воспаления и ЭД в развитие сердечно-сосудистых событий при БАС, при ИБС в зависимости от наличия СД 2 типа и МС

В работе определены дискриминационные значения и произведен расчет коэффициента риска развития неблагоприятных ССО при включении в систему стратификации наиболее информативных показателей иммунного воспаления и ЭД, что в итоге позволило автору разработать алгоритм стратификации риска с учетом профиля традиционных факторов и уровня маркёров ЭД и иммунного воспаления.

Как отмечалось выше, достоверность полученных результатов и сделанных на их основе выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений. Выдвинутые автором научные положения, выводы, практические рекомендации логично вытекают из существа изложенного материала и подтверждены результатами, полученными в ходе исследования. Содержание автореферата отражает ее основные положения и полностью соответствует материалу диссертации.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики

Диссертационная работа А. А. Тарасова имеет несомненную теоретическую и практическую ценность, так как в ней раскрываются ключевые звенья патогенеза поражения сосудистой стенки вследствие атеросклеротического процесса при БАС, ИБС и СД 2 типа. Автором доказан вклад иммунного воспаления, реализуемого провоспалительными цитокинами и аутоантителами, направленными против соединительно-тканного матрикса сосудистой стенки, в развитие ЭД и последующего атеросклероза. Получены доказательства взаимосвязи воспалительных иммунных механизмов, продукции аутоантител к соединительнотканным компонентам сосудистой стенки с развитием ЭД и атерогенезом. Диссертантом продемонстрировано прогностическое значение маркеров иммунного воспаления и ЭД в качестве предикторов сердечно-сосудистых осложнений при БАС, при ИБС и при СД 2 типа, выявлены особенности изменений профиля исследованных биомаркеров в зависимости от наличия манифестной ИБС, нарушений углеводного обмена - МС, СД 2 типа, а также от тяжести поражения миокарда и почек.

С точки зрения использования полученных автором результатов в клинической практике работа предлагает современный подход к оценке 5-тилетнего риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, основанный на включении маркёров иммунного воспаления и ЭД в профиль традиционных факторов риска в группах лиц с БАС, у больных ИБС, СД 2 типа и при сочетании ИБС и СД 2 типа.

Результаты работы хорошо освещены в российских и иностранных медицинских изданиях, представлены в виде докладов и тезисов на отечественных и международных медицинских мероприятий. По теме диссертации опубликовано 89 научных работ. В изданиях, рекомендованных ВАК - 18 статей; еще 13 работ в приложениях к ним, в иностранных журналах - 11 публикаций, из них 2 статьи и 9 тезисов научных статей. Всего в изданиях, включенных в базы Scopus и Web of Science, опубликована 21 работа.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертации Тарасова А.А. могут быть рекомендованы к внедрению в учебный процесс медицинских вузов и к использованию в практическом здравоохранении. Разработанный автором алгоритм стратификации риска с включением биомаркеров ЭД и иммунного воспаления как предикторов сердечно-сосудистых событий позволит повысить качество оценки кардиоваскулярного риска в реальной клинической практике. Дальнейшее развитие данного направления представляет интерес и с позиции поиска возможных мишеней для таргетной фармакотерапии с целью профилактики фатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого и очень высокого риска.

Содержание диссертации и ее завершенность

Диссертация А.А. Тарасова состоит из введения и 10 глав: 3 глав, посвященных обзору литературы и 7 глав, содержащих результаты собственных исследований, а также выводов и практических рекомендаций, содержит 37 таблиц и 111 рисунков, изложена в традиционном стиле. Библиографический указатель состоит из 435 источников, из них 138 представлено источниками отечественной и 297 - зарубежной литературы.

Работа написана в традиционном стиле, грамотным профессиональным языком, легко и с интересом читается, хорошо иллюстрирована таблицами и рисунками. Библиографический указатель полно раскрывает современное состояние изучаемой проблемы.

В обзоре литературы, состоящем из 3-х глав, диссертант представил современное состояние проблемы и существующие подходы к оценке степени сердечно-сосудистого риска. Подробно обсуждается роль ЭД и иммунного воспаления в атерогенезе, а также особенности развития ЭД и системного воспалительного ответа в условиях хронической гипергликемии при СД 2типа. Автор показал, что в настоящее время маркёры иммунного воспаления и ЭД являются наиболее перспективными и изучаемыми патогенетическими факторами и потенциальными прогностическими маркёрами. Обзор литературы в полной мере раскрывает состояние исследуемой проблемы и логично обосновывает цель и задачи, стоящие перед исследователем.

Четвертая глава диссертации посвящена анализу клинического материала. В ней представлен дизайн исследования, приведены критерии включения в исследование, изложены клинические, инструментальные и лабораторные методы обследования пациентов, описаны статистические методы, примененные для обработки результатов. Автором дана детальная характеристика основных и контрольной группы пациентов, свидетельствующая о том, что значимых статистических различий по демографическим показателям между исследуемыми группами не было. Дизайн исследования спланирован грамотно, в нем четко определены задачи для каждого из этапов исследования, соблюден принцип преемственности, каждая новая задача базируется на результатах решения предыдущей.

В шести последующих главах автор излагает полученные результаты. В главе 5 дана сравнительная оценка уровня исследованных маркеров в зависимости от наличия сердечно-сосудистой патологии у пациентов основных и контрольной групп. В главе 6 представлены данные корреляционного анализа взаимосвязей маркёров ЭД, уровня аутоантител и провоспалительных цитокинов между собой и с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. В главе 7 проведен анализ зависимости уровня биомаркеров от ассоциированных клинических состояний и поражения органов-мишеней. Полученные результаты говорят о том, что исследованные показатели отражают атеросклеротический процесс на разных стадиях развития, наличие поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний.

В главе 8 автор приводит результаты кластерного анализа, при помощи которого дается комплексная оценка вклада традиционных факторов в развитие сердечно-сосудистых осложнений у лиц в основных группах и выделяются профили наиболее значимых в плане развития неблагоприятных событий факторов. В главе 9 диссертантом изучен вклад маркёров ЭД, провоспалительных цитокинов и аутоантител в развитие сердечно-сосудистых событий. При помощи кластерного анализа установлено, какие именно классические факторы риска и маркёры ЭД либо иммунного воспаления вносят наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых

осложнений при БАС, при ИБС в отсутствие СД 2 типа, при СД 2 типа в отсутствие ИБС и при ИБС на фоне СД 2 типа.

В последней 10-й главе диссертации приведены данные по оценке информативности внесения маркёров ЭД и иммунного воспаления в систему стратификации сердечно-сосудистого риска при помощи ROC-анализа и анализа сопряженности. Полученные данные легли в основу разработанного автором оригинального алгоритма стратификации кардиоваскулярного риска.

Принципиальных замечаний по работе нет, но в процессе прочтения диссертации А.А.Тарасова у меня возник ряд вопросов, требующих пояснения.

1. Какой процесс является первичным и более значимым в патогенезе атеросклероза и его прогрессировании: эндотелиальная дисфункция или иммунное воспаление? Можно ли на основании Ваших результатов сделать заключение, что дисфункция эндотелия является следствием иммунных реакций?
2. Чем Вы объясняете различия в профиле исследованных маркеров при отдельных нозологиях, а также при наличии коморбидных состояний. В какой степени они отражают специфику органных поражений при СД 2 типа?

Заданные вопросы не снижают научно-практической значимости представленной работы и носят уточняющий характер.

Заключение

Диссертационная работа Тарасова А.А. «Патогенетическое и прогностическое значение эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления в развитии сосудистых поражений при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2 типа» является завершенным, корректно выполненным научным исследованием, которое раскрывает ключевые звенья патогенеза ИБС и сосудистых осложнений СД 2 типа и обосновывает рациональный подход к стратификации кардиоваскулярного риска и прогнозированию неблагоприятных исходов на основе комплексной оценки маркёров эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления, что можно

квалифицировать как важное научное достижение, имеющее большое значение для специальности «внутренние болезни»

Таким образом, диссертация А. А. Тарасова «Патогенетическое и прогностическое значение эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления в развитии сосудистых поражений при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2 типа» по актуальности, методическому уровню, новизне и достоверности полученных результатов, их научно-практической значимости полностью соответствует требованиям 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 по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Главный научный сотрудник
НИО ишемической болезни сердца
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, д.м.н., профессор

 Панов А.В.
«06» апреля 2020 г.

197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
тел. +7 (812) 702-37-02 Телефон оппонента: +7-921-940-99-08.
E-mail оппонента: alexeypanov@list.ru.
Сайт организации: www.almazovcentre.ru
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru

Подпись д.м.н., профессора А.В. Панова заверена

Ученый секретарь, д.м.н. профессор

Недошивин А.О.



СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте, докторе медицинских наук, профессоре Панове А.В. по диссертационной работе 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» по специальности 14.01.04 - внутренние болезни в диссертационный совет Д 08.008.10 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1)

Фамилия, имя, отчество	Панов Алексей Владимирович
Ученая степень	Доктор медицинских наук
Шифр и наименование специальности, по которой защищена диссертация	14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология 14.01.05 - Кардиология
Наименование организации места работы	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Адрес места работы	197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Структурное подразделение и должность	Научно-исследовательский отдел ишемической болезни сердца, главный научный сотрудник
Телефон организации места работы	+7 (812) 702-37-30

Основные публикации официального оппонента

1. Мельничникова О.С., Сироткина О.В., Назарова И.А., Панов А.В., Абесадзе И.Т., Алушивили М.З., Лоховинина Н.Л., Кочанова Е.А., Вавилова Т.В. Интегральная система оценки тромбообразования в потоке у пациентов с ишемической болезнью сердца. // Российский кардиологический журнал. 2019. Т. 24. № 3 S1. С. 14a-14b.
2. Константинов В.О., Панов А.В., Серебренецкая М.П., Соничева Н.А., Константинов Е.В. Редкие формы семейной гиперхолестеринемии, выявленные в Санкт-Петербурге и верифицированные результатами молекулярно-генетического исследования // Атеросклероз и дислипидемии. 2018. № 2 (31). С. 59-65.
3. Гавришева Н.А. , Алексеева Г.В., Бойко А.И., Панов А.В. Множественная роль лейкоцитов при ишемической болезни сердца. // Российский кардиологический журнал. 2017. Т. 22. № 11. С. 86-92.
4. Панов А.В., Гордеев М.Л., Жлоба А.А., Субботина Т.Ф., Сухова И.В., Бутхашвили М.И., Абесадзе И.Т., Алушивили М. З., Лоховинина Н.Л., Корженевская К.В., Соловьева М.В., Михайлова Л.В., Алексеевская Е.С. Реэскалационная терапия аторвастатином при коронарном шунтировании. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т. 13. № 3. С. 301-308.
5. Gavricheva N., Korzhenevskaya K., Alekseeva G., Boyko A., Panov A. Evaluation of long-term changes in the levels of inflammatory factors during postoperative period in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation undergone

	coronary artery bypass surgery // Biology and Medicine. 2015. T. 7. № 4. С. 1000243.
6.	Кулешова Э.В., Панов А.В. Хроническая ишемическая болезнь сердца / В книге: Кардиология. Акчурин Р.С., Алексеева Ю.А., Алексян Б.Г., Андрианов А.В. и др. Национальное руководство. Москва, 2015. С. 415-429.

Главный научный сотрудник научно-исследовательского
отдела ишемической болезни сердца

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

А.В. Панов



Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

А.О.Недошивин

«27» января 2020 г.

Председателю диссертационного совета Д 208.008.10
при Федеральном государственном бюджетном
образовательном учреждении высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
профессору, д.м.н. Стаценко М.Е.
главного научного сотрудника
НИО ишемической болезни сердца
ФГБУ«НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, д. м. н., профессора
Панова Алексея Владимировича

Я, Панов Алексей Владимирович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИО ишемической болезни сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, даю свое письменное согласие выступить в качестве официального оппонента на защите диссертационной работы соискателя 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.

Главный научный сотрудник научно-исследовательского
отдела ишемической болезни сердца
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, доктор медицинских наук,
профессор



А.О.Недошивин

«27 » января 2020 г.