

О Т З Ы В

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Полуниной Ольги Сергеевны 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 на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни

Актуальность темы исследования

В настоящее время доказано, что низко-интенсивное системное воспаление (low grade inflammation) и эндотелиальная дисфункция (ЭД) играют важную роль в патогенезе атеросклероза. Атерогенез сопровождается активацией иммунокомпетентных клеток, миграцией клеток воспаления в сосудистую стенку, гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов. Несмотря на наличие убедительных доказательств влияния на функцию эндотелия таких факторов, как метаболические нарушения, инсулинерезистентность, гипергликемия, наличие ожирения, недостаточно изучены особенности иммуно-опосредованного воспаления на доклинической стадии при бессимптомном атеросклерозе (БАС), на фоне инсулинерезистентности при сахарном диабете (СД) 2 типа и метаболическом синдроме (МС).

Диссертационное исследование Андрея Анатольевича Тарасова посвящено дальнейшему изучению механизмов развития коронарного атеросклероза с позиции комплексной оценки нарушения функции сосудистого эндотелия, маркеров иммунного воспаления и аутоиммунитета с целью анализа взаимосвязи этих нарушений и вклада иммуно- опосредованных реакций в развитие сосудистых поражений. Весьма актуальным является изучение патогенеза сосудистых осложнений при нарушениях углеводного обмена: при сахарном диабете 2 типа (СД 2 типа) и метаболическом синдроме (МС), поскольку эти

состояния рассматриваются как чрезвычайно важные факторы риска фатальных сердечно-сосудистых событий. В связи с этим вполне обосновано сопоставление атеросклероз-ассоциированных сосудистых поражений при ИБС и СД 2 типа, которое проведено в представленной работе

Актуальность выполненного соискателем исследования не вызывает сомнений, так как работа раскрывает молекулярные механизмы сосудистых поражений при бессимптомном атеросклерозе (БАС), ИБС и СД2 типа и демонстрирует взаимосвязь между ЭД и иммунным воспалением в зависимости от клинической стадии заболевания, наличия нарушений углеводного обмена. Не менее актуальной целью исследования является ее прикладной аспект, а именно, возможность применения изученных маркеров для выявления категории пациентов, наиболее уязвимых в плане неблагоприятных кардиоваскулярных исходов, что позволит повысить качество стратификации сердечно - сосудистого риска.

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

Автором убедительно обоснованы цели и задачи исследования, которые четко сформулированы и решены в процессе работы. Результаты исследования являются следствием корректного решения поставленных автором задач. Надежность и обоснованность сделанных автором заключений базируется на большом репрезентативном клиническом материале, грамотно и рационально спланированным методическим подходом, применением комплекса современных методов исследования, в том числе высокочувствительных и специфичных тест-систем для определения циркулирующих биомаркеров и аутоантител.

Автором использованы статистические методы, в наибольшей степени соответствующие решению поставленных в исследовании задач. Так, сравнительные исследования показателей проведены автором при помощи методов вариационной статистики, непараметрического и корреляционного анализа, оценка вклада исследованных показателей в развитие неблагоприятных

сердечно-сосудистых событий – при помощи многофакторного кластерного анализа, сравнительная оценка информативности определения исследованных маркёров - при помощи ROC-анализа и анализа таблиц сопряженности 2x2.

Проведенные автором статистическая обработка и детальный анализ фактического материала позволяют считать научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью обоснованными.

Степень научной новизны, достоверность результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность полученных результатов обеспечена адекватным дизайном, достаточным клиническим материалом (в исследование включено 488 человек), формированием однородных по клинико-демографическим характеристикам групп наблюдения, сравнения и контроля, использованием современных методов лабораторных и инструментальных исследований, а также использованием современных методов статистической обработки данных. Работа проведена в два этапа, задачи каждого этапа автором четко определены и в полной мере способствуют решению поставленных задач.

Автором впервые изучен характер изменения уровня маркёров ЭД, ключевых провоспалительных цитокинов и аутоантител к компонентам соединительнотканного матрикса сосудистой стенки у пациентов с разной стадией атеросклероза. Эти данные сопоставлены с аналогичными показателями у пациентов с СД 2 типа и МС, имеющим или не имеющим признаки ИБС. Впервые проведен комплексный анализ исследованных биомаркеров в зависимости от поражения органов-мишеней, наличия МС и СД 2 типа. На основании многофакторного анализа впервые определены наиболее значимые в плане развития сердечно-сосудистых осложнений профили маркеров ЭД и иммунного воспаления в зависимости от наличия манифестной БАС, ИБС, СД 2 типа и МС, а также при сочетанной патологии.

Новым результатом является и подтверждение прогностической значимости маркёров ЭД, уровня провоспалительных цитокинов и уровня аутоантител к

компонентам соединительной ткани при атеросклероз - ассоциированной сосудистой патологии с расчетом дискриминационных значений для каждого показателя. Полученные данные легли в основу оригинального алгоритма стратификации риска неблагоприятных событий при БАС, ИБС и СД 2 типа.

Обследование пациентов осуществлялось на клинических базах кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ с применением современных методов клинической, лабораторной и инструментальной диагностики.

Достоверность результатов, полученных диссертантом, не вызывает сомнений. Выводы, практические рекомендации, научные положения, выдвинутые автором, вытекают из существа изложенного материала, подтверждены представленными фактическими данными и их адекватным и тщательным статистическим анализом.

Содержание автореферата полностью соответствует материалу диссертации и отражает ее основные результаты и положения.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики

Диссертационная работа А. А. Тарасова имеет очевидную практическую и теоретическую ценность, так как в ней раскрываются ключевые звенья патогенеза атеросклероз- ассоциированных сосудистых поражений при БАС, ИБС и СД 2 типа.

В результате проведенного диссидентом исследования получены доказательства взаимосвязи воспалительных иммунных механизмов, продукции аутоантител к соединительнотканым компонентам сосудистой стенки с развитием ЭД и атерогенезом. Автором выявлены особенности изменений профиля циркулирующих маркёров иммунного воспаления и ЭД в зависимости от наличия БАС, манифестной ИБС, наличия МС, СД 2 типа, а также от тяжести поражения миокарда и почек. В работе продемонстрирован вклад маркёров иммунного воспаления и ЭД в развитие сердечно - сосудистых осложнений при БАС, при ИБС и при СД 2 типа.

Подтвержденная предикторная роль изученных маркеров позволяет использовать современный подход к оценке 5-тилетнего риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, основанный на включении показателей 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.

Полученные автором результаты были достаточно полно отражены в публикациях, представлены на всероссийских и международных конгрессах, внедрены в клиническую практику учреждений здравоохранения г. Волгограда. 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 представленной на рецензию диссертации Тарасова А.А. могут быть рекомендованы к широкому внедрению в учебный процесс медицинских вузов, а также рекомендованы для использования в практическом здравоохранении. Внедрение разработанного автором алгоритма с включением в систему стратификации биомаркеров ЭД и иммунного воспаления как предикторов сердечно - сосудистых событий позволит повысить качество оценки кардиоваскулярного риска в реальной клинической практике.

Содержание диссертации и её завершенность

В диссертации А.А. Тарасова проведено комплексное исследование циркулирующих маркёров ЭД, отражающих различные функции сосудистого эндотелия (эндотелина-1, фактора фон Виллебранда и эндотелиальной НО-синтазы), ключевых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6) и аутоантител к соединительнотканному матриксу сосудистой стенки (коллагену I и III типов, сульфатированным гликозаминогликанам и гиалуроновой кислоте) в

группах пациентов с бессимптомным атеросклерозом (БАС), ИБС и СД 2 типа, а также при сочетании ИБС и СД 2 типа.

Диссертация представляет собой целостную, завершенную, добросовестно и корректно выполненную научную работу. Она состоит из введения, части первой - обзора литературы, включающего 3 главы, части второй - собственных исследований, представленной 7 главами, выводов и практических рекомендаций.

Структура диссертации традиционная, материал изложен последовательно, логично, грамотным профессиональным языком. В обзоре литературы, который дает полное представление об актуальности изучаемой проблемы и перспективах ее дальнейшей разработки, обоснована целесообразность изучения роли иммуноопосредованного воспаления в развитии атеросклероза и диабетической макроангиопатии. Он легко и с интересом читается, свидетельствует о научной эрудции автора.

Четвертая глава диссертации посвящена анализу клинического материала, в ней представлен дизайн исследования, приведены критерии включения в исследование, подробно изложены клинические, инструментальные и лабораторные методы обследования пациентов, описаны статистические методы, примененные для обработки результатов. Работа построена методологически грамотно, последовательно с постановкой конкретных задач, решение которых позволило реализовать цель исследования.

Главы с пятой по десятую содержат фактический материал и его детальный статистический анализ. В пятой главе представлены результаты определения циркулирующих маркеров ЭД, провоспалительных цитокинов - ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6, антител к коллагену и гликозаминогликанам у пациентов основных и контрольной групп. Шестая глава посвящена изучению взаимосвязей маркёров ЭД, уровня аутоантител и провоспалительных цитокинов между собой и с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний когортах пациентов. Седьмая глава содержит результаты сравнительного анализа

зависимости уровня исследованных биомаркеров от ассоциированных клинических состояний и от поражения органов-мишеней.

Результаты кластерного анализа, являющегося вариантом многофакторного анализа, для оценки вклада традиционных факторов в развитие сердечно - сосудистых осложнений приведены в восьмой главе. Автором установлено, что при БАС наиболее значимые факторы риска - это возраст, индекс курения и наличие абдоминального ожирения, при ИБС в отсутствие СД 2 типа - возраст, уровень общего холестерина, наличие абдоминальное ожирение, уровень вч-СРБ, фракция выброса левого желудочка и рСКФ. При СД 2 типа в отсутствие ИБС - уровень ХС-ЛПНП, концентрация ТГ, уровень HbA1c и уровень систолического АД; при ИБС на фоне СД 2 типа - уровень HbA1c, уровень вч-СРБ, фракция выброса левого желудочка и рСКФ.

Девятая глава диссертации посвящена комплексной оценке вклада маркёров ЭД, провоспалительных цитокинов и аутоантител в развитие сердечно - сосудистых событий на основании кластерного анализа. Как следует из полученных результатов, отдельные заболевания и клинические состояния характеризуются определенным профилем биомаркеров, определяющих более высокий кардиоваскулярный риск.

В десятой главе диссертации приведены данные по оценке информативности внесения маркёров ЭД и иммунного воспаления в систему стратификации сердечно - сосудистого риска. Автором использованы такие надежные методы статистического анализа, как ROC-анализ и анализ сопряженности с применением таблиц 2x2.

Завершается работа обсуждением результатов, в котором проведен анализ основных закономерностей и взаимосвязей, выводами и практическими рекомендациями. Работа содержит большой фактический материал, представленный в 37 таблицах, 111 рисунках, в т.ч. скриншотах использованных компьютерных программ, иллюстрирована клиническими примерами.

Библиографический указатель состоит из 435 источников, из них 138 представлено источниками отечественной и 297 - зарубежной литературы.

Автореферат полностью соответствует структуре и содержанию диссертации. Все выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту, полностью обоснованы и базируются на полученных автором результатах, достоверность которых подтверждена статистическим анализом и не вызывает сомнений.

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

1. Каков, по Вашему мнению, механизм продукции аутоантител к элементам соединительной ткани при атеросклерозе и сахарном диабете? Чем объясняются обнаруженные отличия в спектре антител при этих заболеваниях?
2. Учитывали ли Вы влияние медикаментозной терапии на исследованные показатели? Можно ли на основании изученных биомаркеров проводить коррекцию стандартной фармакотерапии?

Заключение

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» завершенным, самостоятельно выполненным научным трудом, в котором решена актуальная проблема уточнения патогенеза атеросклероз - ассоциированных сосудистых поражений при БАС, ИБС и СД 2 типа и разработки нового подхода к прогнозированию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на основании комплексной оценки маркёров эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления, что имеет важное значение для медицинской науки и практики.

С учетом актуальности темы, высокого научно-методического уровня, научной новизны, достоверности и приоритетности полученных автором результатов, а также их практической значимости можно сделать заключение, что диссертация в полной мере 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 А.А.Тарасов заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Заведующая кафедрой внутренних болезней
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Астраханский государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор
(14.01.04 – Внутренние болезни)

Полунина Ольга Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования «Астраханский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121,
Тел. (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru

«04 04 2020 г.



СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте, докторе медицинских наук, профессоре Полуниной О.С. 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 208.008.10 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	Полунина Ольга Сергеевна
Ученая степень	Доктор медицинских наук
Шифр и наименование специальности, по которой защищена диссертация	14.00.05 – Внутренние болезни
Наименование организации места работы	Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес места работы	414000, г. Астрахань, Бакинская, 121.
Структурное подразделение и должность	Кафедра внутренних болезней педиатрического факультета, заведующий кафедрой
Телефон организации места работы	+7 (8512) 52-41-43

Основные публикации официального оппонента

1. Полунина Е.А., Воронина Л.П., Попов Е.А., Белякова И.С., Полунина О.С., Тарасочкина Д.С. Прогностические алгоритмы прогрессирования хронической сердечной недостаточности в зависимости от клинического фенотипа // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т. 18. № 3. С. 41-47.
2. Мясоедова Е.И., Шварц Ю.Г., Полунина О.С., Воронина Л.П. Влияние сопутствующей хронической обструктивной болезни легких на состояние левожелудочково-артериального взаимодействия у больных ишемической кардиомиопатией // Российский кардиологический журнал. 2019. Т. 24. № 2. С. 38-43.
3. Полунина Е.А., Шварц Ю.Г., Севостьянова И.В., Полунина О.С., Воронина Л.П. Прогностическое значение изучения vntr-полиморфизма intron 4 гена эндотелиальной синтазы оксида азота у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. Т. 17. № 1. С. 37-42
4. Попов Е.А., Полунина Е.А., Воронина Л.П., Полунина О.С., Белякова И.С. Анализ уровня маркеров воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. Т. 17. № 5. С. 47-52.
5. Полунина О.С., Воронина Л.П., Полунина Е.А., Севостьянова И.В. Уровень эндотелина-1 и натрийуретического пептида типа С у больных хронической

	сердечной недостаточностью // Журнал сердечная недостаточность. 2017. Т. 18. № 4 (103). С. 290-294.
6.	Мясоедова Е.И., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Воронина Л.П., Заклякова Л.В. Маркеры миокардиального фиброза у пациентов с ишемической кардиомиопатией: взаимосвязь с выраженностью симптомов хронической сердечной недостаточности // Астраханский медицинский журнал. 2016. Т. 11. № 4. С. 93-99.
7.	Уклистая Т.А., Галимзянов Х.М., Полунина О.С. Маркеры субклинического воспаления и хламидийной инфекции у больных хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2016. № 3 (20). С. 7-11.

Заведующий кафедрой внутренних болезней
педиатрического факультета ФГБОУ ВО
Астраханский ГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор



Полунина О.С.

Подписи заверяю:
Учёный секретарь ФГБОУ ВО
«Астраханский государственный
медицинский университет»
Минздрава России

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.
заведующему кафедрой внутренних болезней
педиатрического факультета ФГБОУ ВО
Астраханский ГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессора Полуниной Ольги Сергеевны

Я, Полунина Ольга Сергеевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ 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.

Подтверждаю, что совместных публикаций с соискателем не имею. Не являюсь членом экспертного совета ВАК.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.06.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета Д 208.008.10.

Сведения об официальном оппоненте прилагаются.

Заведующий кафедрой внутренних болезней
педиатрического факультета федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Астраханский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
д.м.н., профессор
14.00.05 – Внутренние болезни

« 22 » апреля 2020 года.



Полунина О.С.

Подписи заверяю:
Учёный секретарь ФГБОУ ВО
«Астраханский государственный
медицинский университет»
Минздрава России