

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Арабидзе Григория Гурамовича на диссертацию Токлуевой Ланы Руслановны на тему: «Сравнительная оценка клинических, биохимических и функциональных параметров у асимптомных больных с поврежденными и неповрежденными покрышками нестабильных гемодинамически значимых атеросклеротических бляшек сонных артерий», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «кардиология» - 14.01.05

### **Актуальность темы**

Ведение пациентов с гемодинамически значимым атеросклерозом каротидных артерий представляет собой не простую задачу. Каротидный атеросклероз прежде всего влияет на перфузионное давление в интракраниальных артериях, что в свою очередь может приводить к развитию острого нарушения мозгового кровообращения с явным неврологическим дефицитом или к диффузному поражению коры головного мозга, проявляющемуся негрубой рассеянной неврологической симптоматикой с развитием хронической сосудистой недостаточности. Большинство инсультов развиваются внезапно, вследствие эмболии из области нестабильной каротидной бляшки. Автором данной диссертационной работы отмечено, что все типы атеросклеротических бляшек с высокой вероятностью тромботических осложнений и быстрым ростом должны рассматриваться как нестабильные. Развитие воспаления в каротидной бляшке, может служить предиктором развития такового же воспаления и в коронарных сосудах, что обусловлено общими иммунными и эндотелиальными механизмами прогрессирования атеросклероза для всех артерий. Традиционные модели воспаления начинаются с дисфункцией эндотелиальных клеток в сосудистой стенке, что приводит к

активации лейкоцитарных молекул адгезии с последующим проникновением холестерина и диapedеза моноцитов через интиму артерий с образованием в конечном итоге атеросклеротических бляшек. Роль цитокинов, которые способствуют развитию атеросклероза, в том числе интерлейкина-1 (IL-1), IL-6 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), становится все более очевидным. Кроме того, очевидна важность иммунных клеток, в частности, Т-хелперов и регуляторных Т-клеток, с доказанным их участием в механизмах регуляции развития атеромы, что послужило изменению традиционных механистических взглядов на воспаление в сосудистой стенке сосудов. Изучению этой проблемы с сопоставлением клинических и доступных к оценке морфофункциональных параметров сердечно-сосудистой системы, параметров липидного обмена и маркеров воспаления у пациентов с различными типами атеросклеротических бляшек, особенно нестабильных, с использованием также доступных в рутинной клинической практике неинвазивных методов их визуализации и была посвящена данная работа.

### **Новизна исследования**

Автором продемонстрирована более высокая частота выявления поврежденных покрышек нестабильных атеросклеротических каротидных бляшек у асимптомных в отношении острых нарушений мозгового кровообращения больных с гемодинамически значимыми (65-90%) поражениями сонных артерий. Так же доказано, что пациенты с нестабильными атеросклеротическими каротидными бляшками с поврежденными и неповрежденными покрышками достоверно различаются по содержанию субпопуляций Т-лимфоцитов.

### **Практическая значимость**

В практическом плане оценка уровня субпопуляций Т-лимфоцитов крови дает возможность косвенной оценки состояния покрышки

нестабильных атеросклеротических бляшек у асимптомных пациентов с каротидным атеросклерозом. Авторами показана значимость и информативность метода МРТ как доступного в рутинной клинической практике, в оценке состояния атеросклеротических бляшек сонных артерий.

**Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций.**

В рамках диссертационного исследования использован достаточный для выявления искомых закономерностей клинический материал (53 пациента с выраженным каротидным атеросклерозом). Дизайн работы, методы обследования больных, включая такие сложные инструментальные как МСКТ брахиоцефальных артерий (степень стеноза, кальциевый индекс); МРТ брахиоцефальных артерий (наличие внутривенных кровоизлияний, кальцификация, состояние фиброзной покрышки); ПЭТ брахиоцефальных артерий (оценка воспалительного процесса); лабораторные методы с определением концентрации молекул адгезии (ICAM 3, поверхностный маркер CD50), уровня про- (IL-1b, IL-6, TGF-b) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов, уровня иммунных Т-хелперов (поверхностный маркер CD3+/CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (поверхностный маркер CD3+/CD8+), Т-НК-клеток (поверхностный маркер CD3/16/56+), активированных Т-лимфоцитов (поверхностный маркер CD3/HLA-DR+), В-клеток (поверхностный маркер CD19), Т-регуляторных клеток, (поверхностный маркер CD3+CD25+ и CD4+CD25+) и статистический анализ полученных данных полностью соответствуют цели и задачам исследования. Соискателем грамотно и разнообразно представлены полученные результаты, проведено полноценное обсуждение, что подтверждает значимость и обоснованность полученных результатов и выводов.

### **Общая оценка структуры и содержания работы.**

Диссертация Токлуевой Ланы Руслановны состоит из обзора литературы, введения, материалов и методов, главы по результатам собственных исследований, главы обсуждения, выводов и практических рекомендации, изложена на 89 страницах машинописного текста, содержит 16 таблиц и 3 рисунка. Список литературы состоит из 153 отечественных и зарубежных источников.

Актуальность проведенного исследования хорошо обоснована в главе «Введение». Цель сформулирована ясно, задачи соответствуют поставленной цели.

Обзор литературы изложен подробно, лаконично. Отобранный соискателем материал свидетельствует о глубоком анализе и осмысленном подходе автора к своей работе.

Раздел «Материалы и методы исследования» исчерпывающий: приведена подробная характеристика пациентов и детально описаны методы их обследования. К несомненным достоинствам работы относится разнообразие самых современных инструментальных (УЗДГ, МРТ, МСКТ, ПЭТ), лабораторных (общее-биохимических, гуморальных и клеточных маркеров воспаления, показателей Т-клеточного иммунитета) и особенно морфологических данных по анализу структуры бляшки полученных в ходе эндартерэктомии каротидных артерий. Изложение результатов строгое, последовательное. Материал хорошо иллюстрирован. Обсуждение тщательное и подробное. Автор подверг глубокому анализу полученные данные и провел сравнение с результатами работ, представленных в мировой литературе. Подробное обсуждение выявленных закономерностей, а также поиск причин их отсутствия с предоставлением собственных гипотез свидетельствует о сложившихся навыках научного анализа и свободном владении материала. Интересны данные, что систолическое артериальное давление у пациентов с

нестабильными АСБ и целой покрышкой было достоверно выше, чем у пациентов с нестабильными АСБ и поврежденной покрышкой ( $p = 0,04$ ), таким образом отражая связь нестабильности, но не повреждения покрышки в атеросклеротических каротидных бляшках с повышением артериального давления. При этом повреждения покрышки тесно связано с иммунными маркерами воспаления- активированными Т-лимфоцитами (поверхностный маркер CD3/HLA-DR+), стимулируемыми В-клетками (поверхностный маркер CD19), и наоборот, отсутствие повреждения покрышки связано с иммуносупрессивным, тормозящим воспалению активацией Т-регуляторных клеток (поверхностный маркер CD3+CD25+ и поверхностный маркер CD4+CD25+) тесно связанных с ForkheadboxproteinP3 (FoxP3+) – сигнальный белок экспрессирующий Т-лимфоциты, и блокирующими активацию Т-НК-клеток (поверхностный маркер CD3/16/56+) ингибиторными цитокинами выступающих в качестве защитных факторов при атеросклерозе [интерлейкином-10 и трансформирующим фактором роста (TGF -  $\beta$ )]. В данной работе содержание провоспалительного интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) было почти в 5 раз выше у пациентов с нестабильной, но целой покрышкой, чем у пациентов с поврежденной покрышкой атеросклеротической бляшки ( $p = 0,08$ ), в то время как содержание противовоспалительного IL-10 у таких пациентов было почти в 2 раза ниже ( $p = 0,08$ ) по сравнению с пациентами имеющих поврежденную покрышку атеросклеротической бляшки, хотя и не достоверно. Как известно IL-1 $\beta$  стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов; повышает цитолитическую активность НК-клеток (Т лимфоцитов - естественных киллеров), что через сигнальные пути активирует выработку Т-регуляторных клеток (поверхностный маркер CD4+CD25+), а повреждение покрышки стимулирует выработку противовоспалительных цитокинов (IL-10), способствуя угнетению IL-1 $\beta$

[Göran K. Hansson //Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery DiseaseN.Eng.J.of Med.2005 Volume 352:1685-1695и. Choileain NN, Redmond HP. Regulatory T-cells and auto-immunity. J Surg Res. 2006; 130:124–135. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. Nat Immunol. 2005;6:345–352. Mallat Z, Ait-Oufella H, Tedgui A. Regulatory T-cell immunity in atherosclerosis. Trends Cardiovasc Med. 2007;17:113–118.)

Гистологическое изучение структуры атеросклеротических бляшек достаточно точно показало, что только 13%из них были стабильными и именно повреждение покрышки нестабильной бляшки, имевшее место более чем в половине случаев, может определить прогноз у этих пациентов. Несомненным достоинством работы являются данные по визуализации лучевыми методами повреждения нестабильной каротидной бляшки. Исследование показало, что наибольшей специфичностью обладает достаточно рутинный метод широко применяемого на практике ультразвукового дуплексного сканирование сосудов, по сравнению с дорогостоящими методами МРТ и ПЭТ, но наиболее чувствителен, метод визуализации с помощью МРТ.

Выводы и практические рекомендации основаны на результатах проведенного исследования исоответствуют поставленной цели и задачам.

Диссертация Токлуевой Ланы Руслановны написана грамотным литературным языком, хорошо иллюстрирована и представляет собой законченную работу.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Принципиальных замечаний нет.

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Токлуевой Ланы Руслановны на тему «Сравнительная оценка клинических, биохимических и функциональных параметров у



**В диссертационный совет Д 208.016.01**

при ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Петроверигский пер., д.10, стр.3, г. Москва, 101990)

**СВЕДЕНИЯ**

об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Токлуевой Ланы Руслановны на тему: «Сравнительная оценка клинических, биохимических и функциональных параметров у асимптомных больных с поврежденными и неповрежденными покрышками нестабильных гемодинамически значимых атеросклеротических бляшек сонных артерий» по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки

Фамилия, Имя, Отчество (полностью), дата рождения, гражданство	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии)	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент предоставления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
Арабидзе Григорий Гурамович, 24.11.1962 Российская федерация	Доктор медицинских наук, доцент, 14.01.05 – кардиология, медицинские науки,	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медицинский стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации	Профессор кафедры госпитальной терапии №2	1. « ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВОТОКА КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА». Арабидзе Г.Г., Шапченко А.В. Терапевт. 2010, №11, С.37-50. 2. «КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА - ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ» Арабидзе Г.Г.



				<p>Атеросклероз и дислипидемии. 2013. № 1 (10). С. 4-19.</p> <p>3. «ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЭБРАНТИЛ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКИМ КРИЗОМ». Арабидзе Г.Г., Полякова О.В., Ефремкин И.В. Терапевт. 2015. № 8. С. 42-48.</p> <p>4. «СЛУЧАЙ СИНДРОМА ШАТЕРЬЕ» Арабидзе Г.Г., Ефремкин И.В., Полякова О.В., Фокина О.М.. Терапевт. 2011, № 9, С.63-66.</p> <p>5. «ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ И ДЕОНТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ». Арабидзе Г.Г., Куденцова С.Н. Куденцова Е.А. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2014. №2 С.6-9.</p>
--	--	--	--	--

Профессор кафедры госпитальной терапии №2. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук

127473 г. Москва, ул. Делегатская, дом20/1

[arabidze@mail.ru](mailto:arabidze@mail.ru)

Подпись Г.Г. Арабидзе заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО « МГМСУ» имени А.И.Евдокимова Минздрава России

д.м.н., профессор

Г.Г. Арабидзе



Васюк Ю.А.

« 24 » декабря 2016г.