

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Затеишикова Дмитрия Александровича 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**

Несмотря на длительную историю исследований в области каротидного атеросклероза тема не теряет актуальности благодаря огромному числу лиц, у которых развиваются атеротромботические инсульты. По современным представлениям, в их основе лежит осложненный атеросклероз артерий брахиоцефального бассейна. Поиск нестабильных, потенциально опасных атеросклеротических бляшек, в связи с этим, имеет критически важное значение. В настоящее время ключевым моментом для определения целесообразности оперативного вмешательства является степень сужения сонной артерии, в то время как данные, касающиеся нестабильности бляшки во внимание принимаются во вторую очередь. Отчасти это связано с тем, что до настоящего времени четкое сравнение диагностической ценности неинвазивных методов до настоящего времени отсутствуют.

Кроме того, хотя здравый смысл подсказывает, что на степень повреждения бляшки могут влиять такие факторы, как уровень холестерина, артериальное давление, признаки внутрисосудистого воспаления и т.д., реальных данных в этой области недостаточно. В практическом смысле также представляется крайне важным поиск

гуморальных факторов системы воспаления, наиболее тесно ассоциированных с морфологически подтвержденной нестабильностью.

Таким образом, анализируемая диссертационная работа представляется весьма актуальной.

### **Новизна исследования**

В диссертационном исследовании Толкуевой впервые показано, что больные, имеющие нестабильную атеросклеротическую бляшку (АСБ) в каротидном бассейне в зависимости от наличия повреждения ее покрышки достоверно различаются по содержанию субпопуляций Т-лимфоцитов. Показано, что наличие гемодинамически значимого стеноза часто сопровождается признаками его нестабильности, при этом более половины из них имеют поврежденную покрышку, обладающую максимальным протромбогенным потенциалом. Кроме того, показано, что среди неинвазивных методов магнитно резонансная томография (МРТ) обладает наиболее высокой чувствительностью по отношению к признакам нестабильности АСБ каротидного бассейна.

### **Практическая значимость**

Практическая значимость работы весьма высока – автором продемонстрировано, что в реальной клинической практике для принятия решения по поводу операции эндартерэктомии достаточно проведения ультразвукового исследования в сочетании с МРТ, при этом, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) используемая повсеместно, несет меньшую диагностическую информацию и в принципе, может быть исключена из алгоритма обследования подобных больных. Дополнительное изучение субпопуляций Т-лимфоцитов крови дополнительно помогает оценить нестабильность бляшки.



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

В рамках данного исследования использован достаточный для выявления искомых закономерностей клинический материал (53 пациента с выраженным каротидным атеросклерозом). В методическом плане главным достоинством работы является использование морфологического исследования бляшки, как «абсолютного» метода определения ее нестабильности. Кроме того, использован практически весь набор возможных неинвазивных методик у одного больного, что делает сопоставления высокодостоверными. План 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); позитронно эмиссионная томография 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-NK-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 Л. Р. Написана по традиционному плану и состоит из обзора литературы, введения, материалов и методов, главы по результатам собственных исследований, главы обсуждения, выводов и практических рекомендаций, 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 (УЗДС, МРТ, МСКТ, ПЭТ), лабораторных (обще-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 материалом. 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-NK-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 NK-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-1β.

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 и соответствуют поставленной цели и задачам.

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

Вопрос: сопоставлялись ли методики неинвазивной оценки стабильности атеросклеротических бляшек между собой?

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 асимптомных больных с поврежденными и неповрежденными покрышками нестабильных гемодинамически значимых атеросклеротических бляшек сонных артерий» является законченной научно-практической работой, в которой решена актуальная задача медицины - разработка практических рекомендаций, позволяющих проводить более точную оценку состояния покрышки нестабильных АСБ у асимптомных больных, что имеет высокую прогностическую значимость, для этой категории больных.

Представленная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым пунктом 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г № 842 в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016г №335, к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а Токлуева Лана Руслановна достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «кардиология».

Заведующий первичным сосудистым отделением

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51

Департамента здравоохранения г. Москвы»,

доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Затейщиков

121309, г. Москва, ул. Алябьяна, д7/33 [gkb51@zdrav.mos.ru](mailto:gkb51@zdrav.mos.ru)

Подпись Д.А. Затейщикова заверяю

Начальник отдела кадров

Мартон А.Е.

« 1 » февраля 2017 г.



## В диссертационный совет Д 208.016.01

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

### СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Токлеуевой 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)
Затейщиков Дмитрий Александрович 24.09.1961, Российская федерация	Доктор медицинских наук, 14.01.05 – кардиология, медицинские науки,	ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения г. Москвы».	Заведующий первичным сосудистым отделением	1. Бражник В.А., Затейщиков Д.А. Использование биомаркеров некроза для ранней диагностики инфаркта миокарда в современных условиях. Кардиология 2016, т.56 №1, С.93-98. 2. В.А.Бражник, Д.А.Затейщиков. Обострение ишемической болезни сердца: баланс риска болезни и риска лечения. CONSILIUM MEDICUM • Том 17 • 2015 • №1 с. 30-35



<p>3.. Ассоциация генов TNF и LTA с осложнениями атеросклероза у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца</p> <p>Затейщиков Д.А., Пушков А.А., Никитин А.Г., Бровкин А.Н., Евдокимова М.А., Бакланова Т.Н., Терещенко С.Н., Джаиани Н.А., Акатова Е.В., Глезер М.Г., Галявич А.С., Козиолова Н.А., Ягода А.В., Боева О.И., Хоролец Е.В., Шлык С.В., Волкова Э.Г., Константинов В.О., Носиков В.В., Благодагских К.А. и др.</p> <p>Клиническая практика. 2013. № 1 (13). С. 4-11.</p> <p>4. Н.Е. Резниченко, Е.Ю. Панфилова, М.А. Евдокимова, В.С. Осмоловская, О.С. Чумакова, Е.Н. Данковцева, Т.Н. Бакланова, В.Г. Баринов, Б.А. Сидоренко, Д.А. Затейщиков. Уровень цистатина С независимо связан с риском развития неблагоприятного исхода у лиц, перенесших острый коронарный синдром, и имеющих нормальную или незначительно сниженную функцию почек. Кардиология 2011 №6 с.4-11.</p> <p>5. Пушков А.А., Благодагских К.А., Никитин А.Г., Агапкина Ю.В., Бровкин А.Н., Чулакова Д.А., Евдокимова М.А., Асейчева О.Ю., Осмоловская В.С., Мишушкина Л.О., Бакланова Т.Н., Талызин П.А., Донецкая О.П., Терещенко С.Н., Джаиани Н.А., Акатова</p>			
--	--	--	--

			<p>Е.В., Глезер М.Г., Галявич А.С., Закирова В.Б., Козиолова Н.А., Ягода А.В., Боева О.И., Хоролец Е.В., Шлык С.В., Волкова Э.Г., Маргарян М.П., Гузь И.О., Константинов В.О., Сидоренко Б.А., Затеищikov Д.А., Носиков В.В.</p> <p>Полиморфные маркеры ALA455VAL гена THBD и ARG353GLN гена F7 и осложнения атеросклероза у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца. Генетика, 2011, т.47, №10. С. 1386-1392</p>
--	--	--	---

Заведующий первичным сосудистым отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения г. Москвы», доктор медицинских наук, профессор

121309, г. Москва, ул. Алябьева, д. 7/33  
+7 (499) 146-81-24 gkb51.com  
info@gkb51.mosgorzdrav.ru



Д.А. Затеищиков

Подпись Д.А. Затеищикова заверяю

Начальник отдела кадров

« 26 » декабря 2016 г.



Мартон А.Е.