

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Арабидзе Григория Гурамовича на диссертацию Бязровой Светланы Вячеславовны по теме: «**Исследование новых биомаркеров возникновения рестеноза после имплантации стентов с лекарственным покрытием больным ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа**», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «кардиология».

### Актуальность темы

Диссертационная работа Бязровой С.В. посвящена актуальной проблеме рестеноза коронарной артерии (КА), развивающегося после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда с применением стентов, покрытых лекарственным веществом (СПЛВ) у больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД 2). Несмотря на длительную историю исследований в этой области и внедрение в практику стентов с лекарственным покрытием проблема рестеноза не теряет актуальности благодаря сохраняющейся высокой частоте возникновения, особенно у больных с сопутствующим СД 2. Сочетание ИБС и СД 2 утяжеляет и усугубляет отдаленный прогноз больных после коронарного стентирования, так как чаще всего приводит развитию рестеноза и окклюзии. Неблагоприятное течение у больных ИБС с сопутствующим СД 2, подвергшихся коронарному стентированию с использованием СПЛВ связан с неэффективным подавлением гладкомышечной пролиферации внутри стента.

В настоящее время общепризнанными факторами риска развития рестеноза принято считать наличие сахарного диабета, малый диаметр артерии ( $\leq 2,75$  мм), протяженный стеноз ( $>20$ мм) и количество одномоментно имплантированных стентов в одну артерию. Поиск новых предикторов возникновения рестеноза, особенно биологических, имеет критически важное значение, так как путем фармакологического воздействия на них возможно обеспечить профилактику данного

осложнения чрескожных коронарных вмешательств. Исследованию таких маркеров как факторы адгезии тромбоцитов, конечных продуктов гликирования (КПГ) и особенно механизмов блокирования рецепторов к КПГ и посвящена данная работа. Взаимодействие лигандов с рецепторами к КПГ на поверхности клеток эндотелия сосудов создает неблагоприятный фон, который при повреждении стенки артерии может инициировать клеточные процессы, способствующие возникновению рестеноза при сахарном диабете. Растворимый рецептор к КПГ может выступать в качестве рецептора ловушки для лигандов к рецептору к КПГ, тем самым блокируя взаимодействие лигандов с рецепторами к КПГ. Образование в организме человека CD45<sup>+</sup> тромбоцитов – тромбоцитов, несущих на своей поверхности лейкоцитарный антиген, является результатом взаимодействия тромбоцитов и микрочастиц лейкоцитарного происхождения. Микрочастицы могут сливаться с клеточными мембранами клеток-мишеней. Одной из причин гиперпродукции лейкоцитарных микрочастиц является наличие воспалительной реакции, играющей ключевую роль в возникновении рестеноза после стентирования коронарных артерий, т.е. уровень CD45<sup>+</sup> тромбоцитов может служить маркером рестеноза.

Таким образом, диссертация, выполненная С.В. Бязровой, посвящена изучению новых биологических маркеров возникновения рестеноза у больных ИБС и СД 2, перенесших коронарную ангиопластику со стентированием с помощью СПЛВ, является, безусловно, актуальной и представляет, как практический, так и научный интерес.

### **Новизна исследования**

Автором впервые исследована связь уровня растворимого рецептора к КПГ с возникновением рестеноза у больных, страдающих ИБС и СД 2, перенесших коронарное стентирование с помощью СПЛВ и показано, что низкий уровень в крови растворимого рецептора к конечным продуктам

гликирования ассоциирован с более высоким риском возникновения рестеноза у исследуемой категории больных. Также впервые изучена связь между уровнем несущих на своей поверхности общий лейкоцитарный антиген тромбоцитов (CD45<sup>+</sup> тромбоциты) и возникновением рестеноза. Показано, что при высоком уровне CD45<sup>+</sup> тромбоцитов в крови, частота возникновения рестеноза выше. В рамках проведенного исследования определена роль высокого уровня CD45<sup>+</sup> тромбоцитов как предиктора рестеноза у больных ИБС и СД 2. В работе проведена впервые оценка связи между уровнем растворимого рецептора к конечным продуктам гликирования (КПГ) и галектина-3 в крови с возникновением рестеноза.

### **Практическая значимость**

Достоверно продемонстрирована связь исследованных биологических маркеров в крови с возникновением рестеноза через 6-12 мес после коронарного стентирования с использованием СПЛВ у больных ИБС и СД 2. Выявлена прямая достоверная связь более высокого уровня в крови CD45-позитивных тромбоцитов с высокой частотой рестенозов, что позволяет рассматривать данный показатель в качестве предиктора рестенозирования. Причем более тесная связь отмечена у пациентов с СД 2. Также обнаружено, что у пациентов с более низким уровнем растворимого рецептора к конечным продуктам гликирования (КПГ), частота развития рестеноза у пациентов с ИБС после коронарного стентирования достоверно выше, чем у больных с высоким уровнем данного показателя. Таким образом, результаты настоящего исследования имеют важное значение для кардиологической практики.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций**

В рамках диссертационного исследования использован достаточный для выявления искомых закономерностей клинический материал (146 больных).

Дизайн работы, методы обследования больных, включая сложные лабораторные (проточная цитофлуориметрия для оценки уровня CD45<sup>+</sup> тромбоцитов, иммуноферментный метод ELISA для определения уровня растворимого рецептора к конечным продуктам гликирования и галектина-3), инструментальные методы исследования для оценки состояния коронарного русла (коронароангиография), и статистический анализ полученных данных полностью соответствуют цели и задачам исследования. Соискателем достаточно полно и разнообразно представлены полученные результаты, проведено полноценное обсуждение, что подтверждает достоверность и обоснованность полученных результатов.

В научной литературе существует противоречивые данные по связи уровней растворимого рецептора к КПГ (sRAGE) в крови с развитием стабильной ишемической болезни сердца, но в наиболее значимых работах подтверждаются выводы автора данной диссертации. В работе 2009 г. [Lindsey J.B., de Lemos J.A., et al. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1218–1220] более низкие уровни растворимого рецептора к конечным продуктам гликирования достоверно обратно коррелировали с кальциевым индексом коронарных сосудов у больных атеросклерозом. Наоборот, в исследовании представленном японскими авторами, отмечены достоверно более высокие уровни sRAGE у диабетических пациентов с ИБС чем у лиц без ИБС (1680,6±891,1 против 855,2 ± 372,1 пг/мл,  $p < 0,001$ ), и множественный ступенчато регрессионный анализ показал, что уровни sRAGE и креатинина были независимыми детерминантами ИБС [Nakamura K., Yamagishi S.-I., Adachi H., et al. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2007;23(5):368–371]. В тоже время, более низкие уровни sRAGE были достоверно связаны с риском развития диабета (отношение риска 1,64 [95% ДИ 1.10-2.44]), ишемической болезни сердца (1,82 [1.17-2.84]) и смертности (1,72 [1.11-2.64]) в исследовании 2013 г [Selvin E., Halushka M.K., Rawlings A.M., et al. *Diabetes*. 2013;62(6):2116–2121]. В другой работе, опубликованной также в 2013 г., плазменные уровни sRAGE были значительно ниже у пациентов с

ОКС, чем у пациентов со стабильной стенокардией. Данное исследование подтвердило роль sRAGE в активации и прогрессированию воспалительного процесса и предположило возможность того, что sRAGE можно считать показателем дестабилизации уязвимой бляшки. [Falcone C., Bozzini S., D'Angelo A., et al. Disease Markers. 2013;35 (3):135–140].

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

Диссертация Бязровой Светланы Вячеславовны написана по традиционному плану и состоит из списка сокращений, введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, изложена на 113 страницах компьютерной верстки, содержит 7 таблиц и 23 рисунка, подробно представляющие фактический материал. Список литературы состоит из 140 источников.

В главе «Введение» хорошо обоснована актуальность темы. Цель и задачи исследования сформулированы четко и ясно.

Обзор литературы изложен доступным литературным языком. Отобранный соискателем материал свидетельствует о глубоком анализе и осмысленном подходе автора к своей работе. В главе подробно описаны современные аспекты исследуемого вопроса.

В главе «Клиническая характеристика и методы исследования больных» грамотно сформулированы критерии включения и исключения, дизайн исследования, проводимое клиническое, инструментальное и лабораторное обследование, применяемые методы статистической обработки полученных данных. Интерес представляет сравнительно мало представленный в научной литературе метод определения количества циркулирующих CD45<sup>+</sup> тромбоцитов проточной цитофлуориметрией с выделением клеток меченных антителами, специфически взаимодействующими с лейкоцитами (CD45) и тромбоцитами (CD42).

Изложение результатов строгое, последовательное. Материал хорошо иллюстрирован. Особенно интересны результаты оценки связи уровня CD45-позитивных тромбоцитов и растворимого рецептора к конечным продуктам гликирования с возникновением рестеноза через 6-12 мес после стентирования коронарных артерий с помощью СПЛВ у больных ИБС и СД 2. Проведенный автором логистический регрессионный анализ исследуемой категории больных с СД 2 выявил факторы риска возникновения рестеноза в порядке убывания: уровень CD45<sup>+</sup> тромбоцитов ( $p=0,001$ ), СД 2 ( $p=0,013$ ), количество одномоментно имплантированных одному больному стентов ( $p=0,002$ ), стентирование протяженных стенозов ( $p=0,038$ ) и уровень растворимого рецептора к КПП в крови ( $p=0,002$ ).

Глава «Обсуждение» тщательная и подробная, удобная для восприятия. 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.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, логично вытекают из полученных результатов проведенного исследования и соответствуют поставленной цели и задачам.

Диссертация Бязровой Светланы Вячеславовны написана грамотным литературным языком, хорошо иллюстрирована и представляет собой законченную работу.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основное содержание диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК и выдан 1 патент на способ диагностики.

## Заключение

Диссертация Бязровой Светланы Вячеславовны на тему: «Исследование новых биомаркеров возникновения рестеноза после имплантации стентов с лекарственным покрытием больным ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне, решающей актуальную для практической кардиологии задачу по прогнозированию рестеноза у больных ИБС и СД 2, подвергшихся стентированию с помощью СПЛВ и определению возможности его профилактики.

Таким образом, диссертационная работа Бязровой Светланы Вячеславовны 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, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.05 –«кардиология».

Официальный оппонент:

профессор кафедры госпитальной терапии № 2

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России,

доктор медицинских наук,

Г.Г. Арабидзе

Подпись д.м.н., профессора Г.Г. Арабидзе заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

Ю.А. Васюк

«29» марта 2017 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, телефон: 8 (495) 609-67-00, e.mail: сайт: [msmsu@msmsu.ru](mailto:msmsu@msmsu.ru)

**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 **Бязровой Светланы Вячеславовны** на тему: «Исследование новых биомаркеров возникновения рестеноза после имплантации стентов с лекарственным покрытием большим ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа» по специальности 14.01.05 – кардиология, мед.науки

ФИО, дата рождения, гражданство	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента	Занимаемая должность в организации	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
<p><b>Арабидзе Григорий Гурамович,</b>                      24.11.1962г.,                      Российская Федерация</p>	<p>Доктор медицинских наук, доцент, 14.01.05 – кардиология, медицинские науки, профессор</p>	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медицинский стомаатологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Профессор кафедры госпитальной терапии №2</p>	<p>1. <b>Арабидзе Г. Г.</b> / Клиническая иммунология атеросклероза – от теории к практике. // Атеросклероз и дислипидемии. - 2013. - № 1. (10). - С. 4-19.                      2. <b>Арабидзе Г. Г., Шапченко А. В.</b> / Динамика показателей периферического кровотока как прогностический критерий у больных с острым инфарктом миокарда. // Терапевт. - 2016.- № 11. - С. 5-8.                      3. <b>Арабидзе Г. Г., Куденцова С. Н., Куденцова Е. А.</b> / Терапевтические и деонтологические аспекты реабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт. // Медико - социальная экспертиза и реабилитация. – 2014. - № 2. - С. 6-9.                      4. <b>Арабидзе Г. Г., Полякова О. В., Ефремикин И. В.</b> / Опыт применения препарата эбрантил на госпитальном этапе у больных с гипертоническим кризом. // Терапевт. – 2015. - № 8. – С. 42 - 48.</p>



				<p>5. Арабидзе Г. Г., Ефремикин И. В., Полякова О. В., Фокина О. М. / Случай синдрома Шегерье. // Терапевт. – 2011. - №9. – С. 63 - 66.</p>
--	--	--	--	---

Официальный оппонент,  
Профессор кафедры госпитальной терапии №2. Федеральное государственное 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, дом 20/1  
[arabidze@mail.ru](mailto:arabidze@mail.ru)

Г.Г. Арабидзе



Подпись Г.Г. Арабидзе заверяю  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО « МГМСУ » имени А.И.Евдокимова Минздрава России  
д.м.н., профессор



Васюк Ю.А.

« 8 » декабря 2016г.