

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Котовской Юлии Викторовны на диссертацию Горшкова Александра Юрьевича «Оценка пограничной области перфузии гликокаликса и ее взаимосвязь с инструментально-биохимическими маркерами состояния сосудов у лиц с различной величиной сердечно-сосудистого риска», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология».

Актуальность исследования

Диссертация Горшкова А.Ю. посвящена изучению нового биологического маркера – пограничной области перфузии эндотелиального гликокаликса (ПОП ЭГ) – как инструмента, способствующего улучшения оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) на индивидуальном уровне, а также выявлению субклинических изменений в сосудах различных локализаций и изучению их взаимосвязи с ПОП ЭГ. На сегодняшний день разработаны и предложены для клинического применения ряд систем и биологических маркеров для стратификации ССР и определения тактики первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако существующие шкалы и биомаркеры нередко недооценивают риск, что определяют интерес к дальнейшим исследованиям. Одним из интересных и перспективных сосудистых биомаркеров является пограничная область перфузии эндотелиального гликокаликса, свойства которого изучаются в данной работе.

Несмотря на активное использование темнопольной микроскопии с расчетом ПОП ЭГ в качестве метода изучения эндотелиального гликокаликса, информации в научной литературе о переносимости исследования, воспроизводимости значений недостаточно. Еще меньше известно о взаимосвязи величины ПОП ЭГ с факторами риска ССЗ; параметрами, характеризующими состояние стенок артерий различных локализаций и микроциркуляторного русла, а также биохимическими

параметрами у лиц без клинических проявлений атеросклероза. Все это определяет актуальность диссертационной работы выполненной А.Ю.Горшковым.

Научная новизна исследования и научно-практическая значимость полученных результатов

Высокой научной новизной характеризуются данные, полученные в результате изучения взаимосвязи структурно-функциональных характеристик состояния сосудистого русла (артерий различного калибра, сосудов микроциркуляции), биохимических параметров липидного и углеводного обменов, функции эндотелия, степени выраженности факторов риска ССЗ с сосудистым маркером – пограничной областью перфузии эндотелиального гликокаликса. Впервые показана связь величины ПОП ЭГ с традиционным фактором риска развития ССЗ - артериальной гипертонией и длительностью ее течения, а также с величиной ССР по SCORE.

Впервые у лиц в возрасте 40-65 лет без клинических проявлений атеросклероза выявлена положительная корреляционная связь ПОП ЭГ с параметрами дуплексного сканирования каротидных артерий: средней и максимальной толщиной комплекса интима-медиа, максимальным процентом стенозирования и фактом наличия атеросклеротических бляшек в сонных артериях.

В данной работе также впервые установлена взаимосвязь ПОП ЭГ с параметрами, характеризующими структурное (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) и функциональное (время полувосстановления и достижения максимального уровня перфузии, уровень прироста перфузии кожи в пробе с артериальной окклюзией) состояние сосудистого русла.

С клинической точки зрения и для практического использования результатов важным является установление критической величины ПОП ЭГ 2 мкм. Так, среди всех обследованных пациентов, превышение ПОП ЭГ >2 мкм было ассоциировано с увеличением шансов наличия ишемической болезни сердца, а среди лиц без клинических проявлений атеросклероза с

увеличением шансов наличия ССР по шкале SCORE > 5%, стенозирующего атеросклероза сонных артерий, повышенной жесткости магистральных артерий; достоверным увеличением максимальной и средней толщины комплекса интима-медиа, а также снижением реактивности микроциркуляторного кровотока кожи и уровня апополипротенина А1.

Таким образом, учитывая высокую воспроизводимость получаемых значений ПОП ЭГ, удовлетворительную переносимость и неинвазивный характер исследования, выявленные взаимосвязи с параметрами структурно-функциональных характеристик сосудов, данный маркер может оправданно служить новым инструментом в верификации патологических изменений сосудов различных локализаций, более точной стратификации ССР.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций работы не вызывает сомнений и подтверждается достаточным объемом клинического материала, включающего результаты обследования 212 человек, адекватно разработанным протоколом исследования с четким определением критериев включения и исключения на этапе скрининга. В исследовании были использованы адекватные поставленным задачам инструментальные (темнопольная микроскопия, дуплексное сканирование, объемная сфигмография, лазерная доплеровская флоуметрия) и лабораторные (определение уровня маркеров липидного, углеводного обменов, метаболитов NO, интерлейкина-6, эндотелина 1-21).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием современных методов статистического анализа, таких как корреляционный анализ (корреляции Пирсона, Спирмена), линейный и логистический регрессионный анализы. В связи с чем, полученные результаты, а также выводы и рекомендации являются вполне обоснованным и достоверным.

Результаты диссертационного исследования изложены в 6 печатных работах, 3 из которых опубликованы в медицинских научных рецензируемых журналах, включенных в Перечень ВАК.

Оценка содержания работы

Диссертация изложена в традиционном стиле, состоит из введения и 4 глав, содержащих обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, выводов, практических рекомендаций, 1 приложения. Список литературы содержит 112 источников. Работа изложена на 95 страницах, содержит 19 таблиц, 8 рисунков.

Название работы точно отражает суть диссертации. Актуальность темы четко обоснована. Цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость сформулированы четко, соответствуют содержанию работы,

В обзоре литературы описана структура и функция эндотелиального гликокаликса, история его изучения и методов его исследования *in vivo*. Подробно освещены результаты отечественных и зарубежных исследований о роли гликокаликса в развитии ССЗ, методах воздействия на эндотелиальный гликокаликс. Достоинством обзора литературы является формулировка автором спорных и нерешенных вопросов, что логично подводит к цели и задачам исследования.

Во второй главе, описывая материалы и методы исследования, диссертант показал себя зрелым исследователем, способным к грамотному подбору клинического материала и выбору адекватных для решения поставленных задач методов исследования. В соответствии с задачами исследования методическое построение работы включает 3 логично вытекающих друг из друга фрагмента: 1) валидации нового метода оценки сосудистого русла, 2) сравнение показателя при разном сердечно-сосудистом риске, поиск взаимосвязей с хорошо изученными параметрами состояния сосудистой стенки и установление критического значения, которое может быть использовано для уточнения риска, 3) оценка эффекта препаратов

(статинов), применяющихся для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Третья часть исследования выполнена как одномоментное исследование у лиц с ИБС, принимающих и не принимающих статины. Представляется, что проспективный дизайн был бы более предпочтительным для оценки эффектов статинов. Однако четкие критерии формирования группы наблюдения позволили автору получить важные данные о потенциальном эффекте статинов на изучаемый показатель, которые могут быть использованы для построений гипотез дальнейших исследований.

В главе, посвященной результатам исследования, полно и логично изложены полученные данные, позволяющие заключить о выполнении поставленных задач в ходе исследования. Представлены данные о воспроизводимости при различных условиях метода темнопольной микроскопии с автоматическим расчетом ПОП ЭГ. Подробно проанализирована взаимосвязь нового сосудистого маркера – ПОП ЭГ – с большим количеством параметров структурно-функционального состояния сосудов, результатами биохимических исследований. Полученные данные характеризуются высокой степенью научной новизны и вносят большой вклад в понимание роли эндотелиального гликокаликса.

В главе «Обсуждение полученных результатов» представлен обобщенный анализ полученных данных и сопоставление их с результатами других исследований по изучаемой проблеме. Предложены гипотезы полученным результатам, даны их обоснования. Материал хорошо систематизирован и логично изложен.

Выводы сформулированы грамотно, подтверждены достоверными результатами, полученными в процессе проведения научной работы, и являются логичным завершением выполненного исследования, что свидетельствует о том, что автор полностью справился с поставленными целью и задачами.

Автореферат соответствует требованиям оформления, достаточно полно отражает диссертационную работу.

Принципиальных замечаний к работе нет. В качестве комментария. не умоляющего общего положительного впечатления от работы, следует отметить, что научно-практическая значимость работы могла бы быть расширена выполнением проспективной оценкой эффектов различных сердечно-сосудистых препаратов, прежде всего, статинов, на ПОП ЭГ в группах пациентов первичной и вторичной профилактики, особенно принимая во внимания выявленные автором различия показателя у пациентов с ИБС, принимающих и не принимающих статины.

В качестве дискуссии предлагается целесообразным обсудить следующие вопросы:

1) В работе установлена взаимосвязь между пограничной областью перфузии эндотелиального гликокаликса с патологическими процессами с локализацией в разных отделах сосудистой стенки - атеросклерозом и артериальной ригидностью. Позволяют ли эти данные, по мнению автора, считать функцию эндотелиального гликокаликса универсальным (неспецифическим) механизмом для развития повреждения сосудистой стенки?

2) Каковы механизмы возможного благоприятного эффекта статинов в отношении изученного показателя?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Горшкова А.Ю. на тему «Оценка пограничной области перфузии гликокаликса и ее взаимосвязь с инструментально-биохимическими маркерами состояния сосудов у лиц с различной величиной сердечно-сосудистого риска», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным с помощью современных методических подходов, решающим важные научно-

практические задачи по улучшению стратификации сердечно-сосудистого риска, ранней верификации патологических структурно-функциональных изменений в сосудах.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Горшкова Александра Юрьевича полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842, в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г № 335, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология».

Официальный оппонент,
заведующая кафедрой кардиологии и
персонализированной медицины
факультета повышения квалификации
медицинских работников Медицинского
института ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов» (г. Москва),
д.м.н., профессор

Котовская Ю.В.

Подпись официального оппонента, д.м.н., профессора Котовской Ю.В.
заверяю

Ученый секретарь ученого совета
Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН»
к.фарм.н, доцент



Максимова Т. В.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН)
Министерства образования и науки Российской Федерации
Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6
E-mail: kotovskaya@bk.ru

09. сентября 2016г

В диссертационный совет Д 208.016.01

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

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Горшкова Александра Юрьевич на тему: «Оценка пограничной области перфузии гликокаликса и ее взаимосвязь с инструментально-биохимическими маркерами состояния сосудов у лиц с различной величиной сердечно-сосудистого риска» по специальности 14.01.05 – кардиология.

Фамилия, Имя, Отчество (полностью)	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 представления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
Котовская Юлия Викторовна, 05.03.1968 г.р., Российская Федерация	доктор медицинских наук, 14.01.05 – кардиология. Профессор.	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации (ФГАОУ ВО «РУДН»), г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.	Заведующая кафедрой кардиологии и персонифицированной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН»	1. Роль возраста в изменении характеристик сосудистой стенки и центральной пульсовой волны. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Ежова Н.Е., Ашрафул Алам. Клиническая фармакология и терапия. 2015. Т. 25; № 5, С. 5-10. 2. Межвизовая вариабельность артериального давления: клиническое и прогностическое значение. Котовская Ю.В., Троицкая Е.А., Кобалава Ж.Д. Кардиология. 2014. Т.54; №1. С.73-78. 3. Модулирующий эффект достижения целевого артериального давления в

		<p>отношении скорости пульсовой волны у пациентов с неосложненной артериальной гипертонией. Троицкая Е.А., Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертензия. 2014. №6, С.578-590.</p> <p>4. Преждевременное старение сосудистого русла: роль артериальной ригидности и возможности медикаментозной терапии с использованием периндоприла А. Котовская Ю.В., Троицкая Е.А., Кобалава Ж.Д. Consilium Medicum. 2013. Т.15; №10, С. 101-107.</p> <p>5. Значение оценки скорости распространения пульсовой волны для рекласификации риска сердечно-сосудистых событий при артериальной гипертонии. Котовская Ю.В., Караулова Ю.Л., Колесникова И.А., Банджан В, Трошина А.А. Клиническая фармакология и терапия. 2011. № 3, С.90-92.</p>	
--	--	---	--

Котовская Юлия Викторовна

Юлия Викторовна Котовская

(подпись)

Ученый секретарь ученого совета Медицинского института ФГАОУ ВО «РUDН»
к.фарм.н, доцент

Татьяна Владимировна Максимова



« *28* » *июня* 2016 г.