

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук, профессора Рогозы Анатолия Николаевича 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

Важным условием снижения ССС является активная кардиоваскулярная профилактика, активно использующая идеологию факторов риска (ФР), оценку суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) и его снижение у лиц с повышенным риском, фрагментом которой является выявление лиц с доклиническим поражением артериальных сосудов. В последние годы были разработаны различные шкалы, позволяющие классифицировать пациентов по категориям риска развития ССЗ, а также обосновано применение ряда биологических маркеров – индикаторов функционального или морфологического отклонения на доклинической стадии заболевания. Однако реальная практика демонстрирует, что существующие шкалы и биологические маркеры не совершенны - обладая высокой прогностической значимостью на популяционном уровне, они с недостаточной точностью оценивают истинный риск на индивидуальном уровне. Интенсивно ведется поиск новых маркеров с акцентом на признаки изменений структурно-функциональных свойств сосудистой стенки.

Исследование, проведенное Горшковым А.Ю., посвящено изучению нового биологического маркера – пограничной области перфузии эндотелиального гликокаликса (ПОП ЭГ), с целью потенциального улучшения стратификации ССР и доклинической диагностики патологических изменений сосудистой стенки (включая дисфункцию эндотелия). Учитывая новизну используемого метода оценки

эндотелиального гликокаликса, изучена переносимость исследования, а также воспроизводимость значений, получаемых полностью автоматизированным методом. С позиции возможного использования ПОП ЭГ в качестве предиктора развития ССЗ, изучена связь нового показателя со структурно-функциональными характеристиками состояния стенок артерий различных локализаций и микроциркуляторного русла, а также с биохимическими параметрами, у лиц без клинического проявления атеросклероза.

Таким образом, данное исследование представляется актуальным в решении важных задач современной кардиологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Исследование основано на достаточном по объему материале обследованных (212 человек). Дизайн исследования, скрининг участников и критерии исключения хорошо спланированы.

Проведенные клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования адекватны и соответствуют поставленным задачам. Автором лично выполнен обширный спектр инструментальных исследований: определение параметров микроциркуляторного русла сублингвальной локализации методом темнопольной микроскопии и кожи методом лазерной доплеровской флоуметрии, исследование параметров вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии, жесткости аорты и магистральных сосудов.

Работа имеет несомненную научную новизну и состоит из 2-х этапов. На первом этапе, впервые в рамках одного исследования автору удалось изучить воспроизводимость значений ПОП ЭГ, рассчитываемых в автоматическом режиме при темнопольной микроскопии микроциркуляторного русла, в зависимости от: области сублингвальной

локализации, сканируемой оптическим зондом, временных интервалов между измерениями и пола пациента.

На втором этапе исследования изучена связь величины ПОП ЭГ со степенью выраженности факторов риска ССЗ, суммарным риском по SCORE, а также с параметрами функции и структуры сосудов микроциркуляции, магистральных артерий, аорты. Впервые исследована взаимосвязь ПОП ЭГ с уровнем биохимических маркеров липидного и углеводного обменов, маркеров эндотелиальной функции.

При статистической обработке данных использованы современные методы статистического анализа.

Обсуждение результатов исследования четко аргументировано. Достоверность научных выводов и рекомендаций не вызывает сомнений. Выводы и рекомендации полностью отражают содержание проведенного исследования и вытекают из полученных данных.

Таким образом, работа выполнена на современном научно-методическом уровне, четко сформулированы цель, задачи, разработан и реализован оригинальный дизайн исследования с применением адекватных методов, достаточным количеством наблюдений, тщательным статистическим анализом, что свидетельствует об обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Значимость полученных результатов для развития науки и практики

Исследование Горшкова А.Ю. имеет перспективное научное и практическое значение. В ходе выполнения работы автором установлено, что изучаемый маркер – ПОП ЭГ, имеет высокую воспроизводимость измерений, не зависящих от области сублингвальной локализации, сканируемой оптическим зондом, временных интервалов между измерениями и пола пациента. Таким образом, неинвазивность, удовлетворительная переносимость и высокая воспроизводимость значений ПОП ЭГ, получаемых

данным методом, определяют возможность проведения исследований на больших когортах.

Важным практическим результатом выполненной работы, с клинической точки зрения, является установление порогового значения ПОП ЭГ (2 мкм), превышение которого ассоциировано с рядом функциональных и структурных отклонений в артериях различных локализаций (сонные артерии, магистральные артерии) и в сосудах микроциркуляторного русла.

Автором сформулированы практические рекомендации, способствующие повышению эффективности раннего (доклинического) выявления патологических изменений сосудистого русла, точности стратификации ССР на индивидуальном уровне.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Горшкова А.Ю. оформлена в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы.

Диссертация представлена на 95 страницах компьютерной верстки, иллюстрирована 19 таблицами и 8 рисунками, исчерпывающе представляющими фактический материал, содержит 1 приложение. Библиографический список включает 112 источника.

Название работы соответствует содержанию диссертации.

Во «Введении» автором достаточно обоснована актуальность темы, четко сформулирована цель и задачи исследования.

В главе «Обзор литературы» представлены подробные сведения о структуре и функции эндотелиального гликокаликса, освещена история развития визуализации и других методов изучения эндотелиального гликокаликса *in vivo*. Представлены отечественные и зарубежные исследования, посвященные изучению роли гликокаликса в развитии ССЗ, приведены данные исследований о способах протекции гликокаликса при лечении сердечно-сосудистых и других патологий. Особое внимание в обзоре

уделено анализу результатов зарубежных исследователей по вопросу изучения гликокаликса методом темнопольной микроскопии и расчетом величины ПОП ЭГ.

Глава «Материалы и методы исследования» имеет подробное описание этапов исследования, критериев включения и исключения, полно и доступно изложены основные методы исследования, как инструментальные, так и лабораторные. Используемые в диссертации методики современны и адекватны поставленным задачам.

В главе, посвященной результатам исследования, диссертант представил подробную характеристику участников исследования, что является важным, учитывая дизайн исследования. Проведен анализ большого количества данных, полученных на всех этапах исследования. Глава полно иллюстрирована таблицами и рисунками, облегчающими восприятие материала.

Обсуждение результатов исследования включает оценку полученных данных и их сравнительный анализ с результатами зарубежных работ. Оценка полученных результатов позволила автору выдвинуть предположение о том, что пограничная область перфузии эндотелиального гликокаликса может стать новым, неинвазивным инструментом для уточнения ССР, а также биологическим маркером наличия атеросклеротического поражения сонных и коронарных артерий, повышенной жесткости магистральных артерий, морфофункциональных отклонений в сосудах микроциркуляции. Выявленная взаимосвязь маркера ЭГ с приемом лекарственной терапии потенцирует проведение исследований по изучению ПОП ЭГ в качестве нового, достаточно простого, способа тестирования медикаментозных препаратов, а также подбора оптимальной терапии и контроля ее эффективности.

Диссертация содержит 6 выводов, они логично следуют из приведенных результатов исследования, сформулированы грамотно,

полностью соответствуют поставленным цели и задачам. Практические рекомендации логично завершают результаты диссертации.

Автореферат и опубликованные работы соответствуют содержанию диссертации, четко отражают суть проведенной исследовательской работы.

Принципиальных замечаний к работе не имеется.

Однако заслуживают обсуждения следующие замечания, не снижающие общей высокой оценки диссертационной работы.

1. Используемое автором название изучаемого показателя состояния гликокаликса – «пограничная область перфузии эндотелиального гликокаликса (ПОП ЭГ)». Примененный в данном исследовании прибор (Glucoscheck® VHM) обеспечивает автоматическое измерение ширины колонки эритроцитов проходящих в представительном пуле микрососудов слизистой оболочки полости рта, которое, после соответствующей статистической обработки позволяет оценить вариации данного показателя, что трактуется как амплитуда наибольшего отклонения эритроцитов от их прямолинейного движения, которая, в свою очередь, по мнению разработчиков данного метода, отражает глубину проникновения эритроцитов в толщу эндотелиального гликокаликса микрососудов. Предлагается называть эту «глубина проникновения» «пограничной областью перфузии эндотелиального гликокаликса» т.е. фактически за новым косвенным показателем закрепляется только одно из возможных функциональных значений. Не является ли более оправданным более «нейтральное» название, например «индекс глубины проникновения эритроцитов в гликокаликс».
2. Автор выполнил необходимый цикл исследований, позволяющий оценить перспективность нового метода исследования. В том числе, провел измерения показателя ПОП ЭГ в группе практически здоровых добровольцев. Это позволяло надеяться на выработку

«первых должных» величин для «нового» показателя и анализ «частоты» выявления повышенных значений ПОП в различных группах. К сожалению, данный важный аспект отсутствует в представленных материалах.

В этом разделе работы желательно также уточнить те состояния, когда можно ожидать существенного истончения слоя гликокаликса, поскольку в данных ситуациях можно прогнозировать «ложно» низкие значения ПОП.

3. Одним из существенных результатов работы является выработка «порогового значения» для ПОП ГЭ – 2 мкм. Эффективность использования данного критерия проанализирована с оценкой «относительных шансов». Данный подход вполне правомерен, но дополнительный традиционный анализ с помощью построения ROC кривых позволил бы оценить не только «чувствительность» и «специфичность», но и возможности оптимизации данных показателей при вариациях «порогового значения» ПОП.

Заключение

Диссертационная работа Горшкова А.Ю., выполненная на тему «Оценка пограничной области перфузии гликокаликса и ее взаимосвязь с инструментально-биохимическими маркерами состояния сосудов у лиц с различной величиной сердечно-сосудистого риска», под научным руководством профессора, доктора медицинских наук С.А. Бойцова, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи кардиологии – стратификация сердечно-сосудистого риска и доклиническая верификация структурно-функциональных отклонений в артериях различного калибра и сосудах микроциркуляторного русла. Диссертационная работа Горшкова А.Ю. 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 21.04.2016 № 335, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология».

Официальный оппонент:

Руководитель отдела новых методов диагностики
НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «Российский кардиологический
научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации (г. Москва),
д.б.н., профессор

Анатолий Николаевич Рогоза

Подпись официального оппонента, д.б.н., профессора Рогозы А. Н.
«заверяю»:

Ученый секретарь Института кардиологии
им. А.Л. Мясникова ФГБУ
«Российский кардиологический
научно-производственный комплекс»
МЗ РФ, д.м.н.



Проваторов С.И.

09.09.2016г

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 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)
Рогоза Анатолий Николаевич, 21.05.1950 г.р., Российская Федерация	доктор биологических наук, 14.00.06 – Кардиология, 03.00.13- Физиология человека и животных Профессор по специальности «Физиология»	Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова федерального государственного бюджетного учреждения «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации. г. Москва, ул. 3-я	руководитель отдела новых методов диагностики НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения	1. Современные методы определения объема атеросклеротической бляшки сонной артерии с помощью трехмерного ультразвукового исследования: возможности применения модуля полуавтоматического анализа 3D-изображений атеросклеротических бляшек. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Трипотень М.И., Кошурникова М.В., Лугинова З.Г., Сусеков А.В., Рогоза А.Н. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015. № 5, С. 32-43. 2. Контрастное усиление при ультразвуковом исследовании сосудов: атеросклероз, неспецифический аортоартериит. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Трипотень М.И.,

		<p>Черепковская, д. 15а.</p>	<p>Российской Федерации.</p> <p>Герасимова В.В., Сафиулина А.А., Рогоза А.Н. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015. №4, С. 33-45.</p> <p>3. Суточное мониторирование индекса прироста систолической волны у больных с низкорениновыми формами артериальной гипертонии. Валиева З.С., Чихладзе Н.М., Рогоза А.Н., Яровая Е.Б., Босых Е.Г., Чазова И.Е. Терапевтический архив. 2014. Т. 86; №9, С. 38-44.</p> <p>4. Эластические свойства сосудов, показатели функционального состояния почек и почечного кровотока у больных с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью и сопутствующим сахарным диабетом. Оскола Е.В., Шубина А.Т., Заирова А.Р., Андреевская М.В., Богиева Р.М., Погорелова О.А., Болотина М.Г., Балахонова Т.В., Рогоза А.Н., Карпов Ю.А. Сахарный диабет. 2014. № 3, С. 96-106.</p> <p>5. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей Томска, по данным исследования ЭССЕ-РФ. Рогоза А.Н., Заирова А.Р., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е., Трубачева И.А., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Карпов Р.С. Системные гипертензии. 2014. Т.11; №4, С. 42-48.</p> <p>6. Структурно-функциональные изменения артерий у мужчин молодого и среднего возраста с ишемической болезнью сердца. Козлов С.Г., Балахонова Т.В., Махмудова Х.А., Трипотень М.И., Андреевская М.В., Рогоза А.Н. Кардиология. 2013. Т. 53; №5, С. 13-19.</p> <p>7. Дисфункция эндотелия у молодых мужчин с артериальной гипертонией 1-й степени. Заирова А.Р., Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н. Кардиология. 2013. Т. 53; №7, С. 24-30.</p>
--	--	------------------------------	---

			<p>8. Неспецифическое воспаление и структурные изменения артерий у мужчин с гипертонической болезнью среднего и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В., Титов В.Н., Балахонова Т.В., Трипотень М.И., Рогоза А.Н., Ширяева Ю.К. Терапевтический архив. 2012. Т. 84; №9, С. 53-57.</p> <p>9. Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией и их сочетанием. Федулов В.К., Соболева Г.Н., Рогоза А.Н., Блахонова Т.В., Трипотень М.И., Карпов Ю.А. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 10; №1, С. 73-79.</p>
--	--	--	--

Руководитель отдела новых методов диагностики
ФГБУ РКНПК МЗ РФ, д.б.н., профессор

Подпись профессора А.Н.Рогозы подтверждаю
Ученый секретарь Института кардиологии
им. А.Л. Мясникова ФГБУ
«Российский кардиологический
научно-производственный комплекс»
МЗ РФ д.м.н.



Рогоза А.Н.

Проваторов С.И.

« 29 » июня 2016 г.