

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Аракеляна Валерия Сергеевича на диссертационную работу Котлярова Станислава Николаевича на тему «Клинико-иммунологические и молекулярно-генетические особенности течения хронической обструктивной болезни легких в сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.18 Внутренние болезни, 3.1.15 Сердечно-сосудистая хирургия

Актуальность темы диссертационной работы

Атеросклероз артерий нижних конечностей (ААНК) является важной медицинской и социальной проблемой. ААНК широко распространен среди населения, особенно старших возрастных групп, а также часто встречается у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), что оказывает значительное взаимное влияние на течение обоих заболеваний. Важно отметить, что и ХОБЛ, и ААНК являются хроническими заболеваниями со значительным глобальным экономическим и социальным бременем, и у них есть общие факторы риска, такие как курение, старение и системное воспаление. Курение является общепризнанным фактором риска развития как ХОБЛ, так и ААНК. Токсичные компоненты табачного дыма не только вызывают поражение легких, но и способствуют развитию эндотелиальной дисфункции и системного воспаления, приводящих к развитию атеросклероза в артериях нижних конечностей. Системное воспаление играет важнейшую роль в патогенезе атеросклероза и ХОБЛ, обеспечивая связь между этими двумя заболеваниями. Действительно, ХОБЛ характеризуется системным воспалением с повышением уровня провоспалительных цитокинов. Это воспаление не только влияет на состояние легких, но и способствует развитию эндотелиальной дисфункции и атеросклероза.

Важно отметить, что такая коморбидность относительно редко является

объектом внимания со стороны клиницистов и исследователей в сравнении с другими атеросклеротическими заболеваниями, что усиливает интерес к проблеме и подчеркивает ее актуальность. Тема диссертации интересна тем, что предполагает комплексный взгляд на проблему сочетанного течения ХОБЛ и ААНК.

Диссертационное исследование Котлярова Станислава Николаевича направлено на оценку клинико-функциональных и молекулярно-иммунологических характеристик ХОБЛ в сочетании с ААНК. Для реализации поставленной цели автором использовались современные методы исследования, включая получение и анализ клинических данных, экспериментальное исследование и методы биоинформационного анализа данных.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования обусловлена полученными новыми данными о характере естественного и коморбидного по ААНК течения ХОБЛ, о роли отдельных факторов риска в этом течении. Учитывая то, что исследование включало длительный период наблюдения, полученные данные о факторах, влияющих на течение ХОБЛ, добавляют новые сведения к понимаю значения ААНК. Представляют интерес также данные о предикторах коморбидного по ААНК течения ХОБЛ и об оценке прогноза в среднесрочном и долгосрочном периоде. Кроме того, были получены новые данные о значимости многомерных индексов в оценке естественного и коморбидного по ААНК течения ХОБЛ. Интерес также представляют новые сведения о клинической значимости биомаркеров воспаления, таких как интерлейкин 1β и фактор некроза опухоли в конденсате выдыхаемого воздуха. Кроме того, представляют интерес новые данные по молекулярно-генетической основе ХОБЛ и атеросклероза. Анализ геной онтологии и анализ молекулярных механизмов курения, позволили получить новые данные, расширяющие представления о значимости этого фактора риска. В целом, новизна полученных данных позволяет расширить понимание

коморбидных связей ХОБЛ и ААНК.

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

Обоснованность и достоверность результатов исследования не вызывает сомнений, так как диссертация включает большое количество обследованных пациентов, характеризуется тщательным анализом полученного материала и качественной статистической обработкой данных. Исследование имеет логичный дизайн, этапы исследования соответствуют цели и задачам и основаны на применении современных методов получения и анализа данных. Выводы соответствуют поставленным задачам, логичны и вытекают из полученных результатов. Выводы в диссертации значительно дополняют имеющиеся научные и клинические данные по рассматриваемой проблеме, что характеризует значимость проведенного исследования. Практические рекомендации основаны на полученных результатах, обоснованы и представляют интерес для здравоохранения.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Данные, полученные Котляровым Станиславом Николаевичем в диссертационном исследовании, имеют большое практическое значение и могут быть полезны в реальной клинической практике, особенно в первичном звене здравоохранения. Новые сведения о факторах, влияющих на течение и прогноз ХОБЛ, будут полезны терапевтам при выборе тактики ведения пациентов и в скрининге ААНК, что позволит более рано выявлять заболевание, а также для улучшения профилактических программ для пациентов. Клинико-функциональные характеристики коморбидного по ААНК течения ХОБЛ и анализ факторов, влияющих на это течение, будут полезны для повышения эффективности ранней диагностики и лечения пациентов с коморбидностью. Сведения о том, что значительная часть пациентов имеет недостаточную грамотность в отношении респираторного здоровья, могут быть использованы для разработки программы, направленной на повышение образования пациентов, в том числе их навыков поиска и

интерпретации информации с целью повышения приверженности к лечению.

Содержание работы, ее завершенность и оформление работы

Диссертация написана по традиционной схеме с учетом существующих требований к ее оформлению и состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Во введении подчеркивается актуальность темы исследования. Автором отмечено, что ХОБЛ и ААНК часто встречаются в реальной клинической практике, несут тяжелое экономическое и социальное бремя. Несмотря на то, что оба эти заболевания широко распространены и являются предметом для многочисленных исследований, они относительно редко рассматриваются совместно. Эти данные усиливают понимание значимости рассматриваемой в диссертации клинической проблемы и обоснованность выбора цели и задач исследования. Раздел Введение содержит всю необходимую информацию, характеризующую содержание диссертации, в том числе цель и задачи исследования, теоретическую и практическую значимость работы.

Литературный обзор, представленный в первой главе диссертации, охватывает широкий спектр вопросов, касающихся ХОБЛ и ААНК. Обсуждаются актуальные вопросы распространенности ХОБЛ и ААНК, их вклад в глобальное экономическое и социальное бремя. Кроме того, обсуждаются некоторые ключевые патофизиологические механизмы, которые лежат в основе этих заболеваний и которые являются общими для них. Значительная часть обзора посвящена оценке патофизиологических механизмов и клинических последствий курения. Отдельный раздел посвящен оценке естественного течения ХОБЛ. Обсуждаются известные факторы, влияющие на это течение и методы их оценки, включая вклад атеросклероза. Кроме того, обсуждается значимость участия пациентов в контроле над течением заболевания и соответственно грамотность пациентов в этих вопросах. В целом литературный обзор основан на анализе большого количества отечественных и зарубежных источников, написан хорошим литературным языком и соответствует научному стилю.

Глава материалы и методы включает описание методов, которые применялись при получении и анализе данных. В диссертации были использованы множество современных методов, включая получение конденсата выдыхаемого воздуха, выделение моноцитов периферической крови, биоинформационный метод анализа данных.

Третья глава в диссертации посвящена этапу исследования, который проводился на протяжении 15 лет и включал анализ естественного течения ХОБЛ. Автором были проанализированы клинико-функциональные характеристики течения заболевания, факторы, влияющие на прогноз. Кроме того, в этой главе проведена оценка характера течения ХОБЛ в сочетании с ААНК, получены новые данные о предикторах коморбидного течения и факторах, влияющих на прогноз в коморбидном течении. Все полученные результаты в дополнение к текстовому описанию хорошо иллюстрированы достаточным количеством рисунков, что повышает наглядность информации. Для визуализации данных использованы современные информативные типы графиков, которые улучшают восприятие информации.

В четвертой главе описаны результаты биоинформационного анализа данных дифференциальной экспрессии генов и анализ геной онтологии при ХОБЛ и атеросклерозе. Полученные в этой главе данные позволили идентифицировать некоторые общие сигнальные пути, вовлеченные в патогенез обоих заболеваний. Эта часть исследования основана на использовании современных инструментов для анализа и визуализации данных. В рамках этой части исследования были идентифицированы и проведена функциональная аннотация дифференциально экспрессируемых генов в эндотелиальных клетках при курении, что улучшило понимание механизмов связей между курением и атеросклерозом. В целом четвертая глава содержит достаточно много интересных данных, которые усиливают понимание патофизиологической основы ХОБЛ и атеросклероза. Полученные в этой главе данные были использованы диссертантом, в том числе и для обоснования выбора целей для экспериментального подтверждения и

клинического анализа в последующих главах. Данные, полученные в этой главе, иллюстрированы современными типами графиков, что повышает качество информации.

Пятая глава включает описание экспериментального этапа исследования с участием моноцитов периферической крови здоровых добровольцев и пациентов с ХОБЛ и ААНК. Автором оценивался провоспалительный эффект сигаретного дыма, что может иметь значение как для ХОБЛ, так и для атеросклероза. Проведенное исследование влияния экстракта сигаретного дыма на уровни провоспалительных цитокинов (IL1 β и TNF) и мембранных белков (TLR4 и ABCA1) в моноцитах периферической крови позволило получить новые данные о механизмах негативного влияния курения, лежащих в основе таких заболеваний как ХОБЛ и атеросклероз. Моноциты выделились с помощью современного метода иммуномагнитной сепарации, что является дополнительным фактором, хорошо характеризующим качество проведенного исследования.

Шестая глава включала анализ клинико-функциональных и иммунологических характеристик ХОБЛ в сочетании с ААНК с учетом частоты обострений, что позволило оценить вклад локального и системного воспаления в характер коморбидного течения ХОБЛ. Оценка маркеров воспаления у пациентов с ХОБЛ и ААНК проводилась в конденсате выдыхаемого воздуха, что позволило подчеркнуть перспективность этого метода исследования в оценке течения ХОБЛ. Интерес представляет также проведенный и описанный в этой главе анализ температуры выдыхаемого воздуха в качестве маркера воспаления.

Выводы, представленные в соответствующем разделе диссертации, соответствуют цели и задачам исследования и основаны на полученных в результате исследования данных. Выводы сформулированы логично, в полной мере раскрывая решение из поставленных задач.

Полнота отражения результатов диссертационной работы в

научных изданиях

По теме диссертации автором было опубликовано 45 научных работ, в том числе 30 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и 24 в индексируемых международными базами Scopus и Web of Science журналах, а также глава в монографии и патент на изобретение. Публикации полно отражают основное содержание диссертации.

Положения диссертационного исследования были представлены и обсуждены на различных конференциях, в том числе международного и всероссийского уровня.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации по своему содержанию в полной мере соответствует диссертации, содержит основные данные, рисунки и таблицы, раскрывающие результаты проведенного исследования. Автореферат соответствует существующим требованиям к данному рода документам. Текст автореферата хорошо читается, написан в научном стиле изложения хорошим литературным языком.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний нет. В работе имеются некоторые стилистические ошибки и ошибки в пунктуации, которые не влияют на ее общую положительную оценку и были обсуждены с диссертантом.

Заключение

Диссертация Котлярова Станислава Николаевича «Клинико-иммунологические и молекулярно-генетические особенности течения хронической обструктивной болезни легких в сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей» является законченной научно-квалификационной работой, которая решает важную проблему внутренних болезней и сердечно-сосудистой хирургии – раннюю диагностику и повышение качества ведения пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и ААНК.

По своей актуальности, научной новизне, методам исследования, научной

и клинической значимости полученных результатов диссертация соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Котляров Станислав Николаевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни, 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:

заведующий отделом хирургии артериальной патологии
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский
центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук,

профессор

Аракелян Валерий Сергеевич

Подпись д.м.н., профессора Аракелян В.С. заверяю:
ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ССХ
им. А.Н. Бакулева» Минздрава России,
доктор медицинских наук



Сокольская Надежда Олеговна

« 19 » декабря 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 119049, Москва, Ленинский пр-кт, 8. Тел. +7 (495) 268-03-28. E-mail: Sekretariat@bakulev.ru