

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2
Тел/факс +7 (812) 702-37-30
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru
ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

24.02.2023 № 02-05-2410/23
на № _____ от _____

Заместитель генерального директора
по научной работе Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Национальный
медицинский исследовательский
центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации доктор
медицинских наук, профессор,
академик РАН



А.О. Конради

«24» февраля 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Мельникова Ивана Сергеевича на тему: «Роль мономерной формы С-реактивного белка в оценке резидуального воспалительного риска у пациентов с субклиническим атеросклерозом сонных артерий», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 «Кардиология», 3.3.8 «Клиническая лабораторная диагностика».

Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование Мельникова И.С. посвящено важной проблеме – изучению роли мономерной формы С-реактивного белка в оценке резидуального воспалительного сердечно-сосудистого риска. Накопленный в настоящее время клинический и научный опыт показывает, что снижения

уровня атерогенных липопротеидов в крови недостаточно для предотвращения развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Сердечно-сосудистый риск, остающийся несмотря на достижение целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), носит название резидуального риска. Хроническое сосудистое воспаление обуславливает наличие резидуального воспалительного риска, который оценивают по уровню С-реактивного белка (СРБ), измеренного высокочувствительным тестом (вчСРБ). При уровне вчСРБ равном 2,0 мг/л и выше, резидуальный воспалительный риск считают повышенным. В крупных клинических исследованиях было показано, что проведение противовоспалительной терапии у пациентов с исходным уровнем вчСРБ 2,0 мг/л и выше с целью снижения уровня вчСРБ ниже 2,0 мг/л такими препаратами, как колхицин и канакинумаб, обеспечивает существенное снижение частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Согласно данным исследований, противовоспалительная терапия атеросклероза сопоставима по эффективности с агрессивной гиполипидемической терапией. Тест на вчСРБ определяет уровень пентамерной, синтезируемой в печени, формы СРБ. Мономерная форма СРБ (мСРБ) образуется в местах локального воспаления путём диссоциации пентамерной формы СРБ и, отчасти, путём локального синтеза моноцитами/макрофагами. мСРБ является провоспалительной формой СРБ. Согласно опубликованным исследованиям, уровни мСРБ и вчСРБ не коррелируют. Определение уровня мСРБ может позволить независимо от уровня вчСРБ определять активность локального воспаления, в том числе у пациентов с нормальным уровнем вчСРБ. Исследований связи уровня мСРБ с прогрессированием атеросклероза сонных артерий ранее не выполнялось.

Диссертант подробно описал состояние проблемы в данной области кардиологии и клинической лабораторной диагностики с точки зрения имеющихся методов и подходов и их ограничений, а также важность

изучения роли уровня мСРБ как нового маркера резидуального воспалительного риска.

Таким образом, актуальность исследования Мельникова И.С. не вызывает сомнения и затрагивает обе специальности, по которым диссертационная работа «Роль мономерной формы С-реактивного белка в оценке резидуального воспалительного риска у пациентов с субклиническим атеросклерозом сонных артерий» представляется к защите – 3.1.20 «Кардиология», 3.3.8 «Клиническая лабораторная диагностика».

Исходя из актуальности проблемы, диссертантом сформулирована цель работы и пять задач, которые соответствуют двум заявленным специальностям.

Научная новизна и практическое значение работы

Диссертантом создан и апробирован способ измерения уровня мСРБ в крови с помощью проточной цитофлуориметрии. Способ основан на применении латексных микросфер, конъюгированных с моноклональными антителами к мСРБ. Получены новые данные об уровне мСРБ в крови у пациентов с исходно умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE, находящихся на терапии статинами. Изучена связь уровня мСРБ и традиционных биомаркеров воспаления (интерлейкина-6, вчСРБ) с прогрессированием атеросклероза сонных артерий. Автором показано, что уровень мСРБ независимо от уровня традиционных биомаркеров и факторов сердечно-сосудистого риска связан с приростом количества и суммарной высоты атеросклеротических бляшек в сонных артериях. Уровень мСРБ был связан с приростом количества и суммарной высоты атеросклеротических бляшек в сонных артериях.

Практическая значимость данного диссертационного исследования состоит в разработке нового способа измерения уровня мСРБ в плазме крови, который не имеет аналогов. Разработанный способ может лечь в основу создания лабораторного теста для применения в клинической практике.

Полученные с помощью разработанного способа данные о связи уровня мСРБ в плазме крови с динамикой параметров атеросклероза сонных артерий у пациентов с нормальными уровнями традиционных биомаркеров воспаления перспективны в отношении исследований прогностического значения уровня мСРБ у пациентов с прогрессией атеросклероза. Кроме того, разработанный способ определения уровня мСРБ в крови может найти применение в исследованиях патогенетических механизмов развития, обусловленных хроническими воспалительными заболеваниями.

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

Диссертационная работа Мельникова И.С. основана на достаточном клиническом материале, а также на глубоком анализе литературных данных, приведенных в разделе «Обзор литературы». В обзоре литературных данных приведён подробный анализ современного состояния исследований связи сосудистого воспаления с развитием атеросклероза и его осложнений. Обоснована роль воспалительного каскада, представленного NLRP3-инфламмасомой, интерлейкином-1 β , интерлейкином-6 и СРБ в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Дано исчерпывающее описание обеих форм СРБ и их биологических функций. Следует отметить разделы, посвященные экспериментальным способам измерения уровня мСРБ с помощью иммуноферментного анализа и современным возможностям коррекции резидуального воспалительного риска в клинической практике.

Само научное исследование Мельникова И.С. состояло из двух этапов. На первом этапе был разработан и апробирован способ измерения уровня мСРБ в плазме крови с помощью функциональных микросфер, конъюгированных с моноклональными антителами к мСРБ. На втором этапе с помощью разработанного способа измерен уровень мСРБ в плазме крови пациентов с бессимптомным атеросклерозом сонных артерий. Измеренный

уровень мСРБ сопоставлен с клиническими характеристиками и данными лабораторного и инструментального обследования.

В исследование было включено 80 пациентов исходно умеренного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE, с субклиническим нестенозирующим атеросклерозом сонных артерий, находящихся на терапии статинами. Статистическая обработка данных выполнялась адекватными методами непараметрического анализа.

В разделе «Материалы и методы» приведено подробное описание разработанного способа измерения уровня мСРБ в плазме крови, принцип регистрации измерений с помощью проточной цитофлуориметрии, а также процедура преаналитической подготовки исследуемых образцов. Дано подробное описание процедуры выполнявшегося ультразвукового исследования сонных артерий, даны критерии оценки параметров атеросклеротических бляшек в сонных артериях. Приведено описание применявшихся рутинных методов лабораторного и инструментального обследования.

Результаты всех этапов работы изложены в соответствующих главах диссертационной работы, достаточно наглядно проиллюстрированных рисунками – схемами и диаграммами. Мельниковым И.С. показано, что разработанный способ позволяет измерять концентрации мСРБ в плазме крови от 1,0 мкг/л до 100,0 мкг/л. По результатам семилетнего наблюдения у 56% пациентов наблюдалось увеличение количества атеросклеротических бляшек в сонных артериях, несмотря на терапию статинами и достижение целевого уровня ХС ЛНП. Возможно, это связано с достаточно высокими значениями целевого уровня ХС ЛНП (2,5 ммоль/л). Была установлена связь между повышенным уровнем мСРБ и прогрессированием количественных ультразвуковых параметров атеросклероза сонных артерий: количества и суммарной высоты атеросклеротических бляшек. Следует отметить, что уровень традиционных биомаркеров воспаления во всей выборке пациентов находился в пределах нормальных значений, в связи с

чем, согласно существующим критериям, резидуальный воспалительный риск у них следовало считать низким. Тем не менее, измерение уровня мСРБ позволило выявить пациентов с повышенным риском прогрессирования субклинического нестенозирующего атеросклероза сонных артерий.

По результатам проведенного исследования был предложен и внедрён в научную и практическую лабораторию клеточного гемостаза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России) метод измерения уровня мономерного С-реактивного белка в плазме крови и способ оценки резидуального воспалительного сердечно-сосудистого риска по уровню мономерного С-реактивного белка в плазме крови в алгоритм стратификации сердечно-сосудистого риска.

Содержание диссертации

Диссертационная работа Мельникова И.С. изложена на 118 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав (обзора литературы, материалов и методов, результатов, обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает 290 источников. Полученные данные находятся в соответствии с поставленными задачами, отражены в выводах и в рекомендациях. Текст диссертации иллюстрирован 18-ю рисунками и содержит 22 таблицы.

Раздел «Введение» содержит полную информацию об актуальности, степени разработанности и научной новизне исследования, а также о цели и задачах исследования. В разделе «Обзор литературы» Мельниковым И.С. показано хорошее знание литературы по изучаемому вопросу, а также способность применить эти знания при планировании работы и постановке задач. Раздел «Материалы и методы» содержит подробное описание

используемых методов и включённых в исследование пациентов. В главе «Результаты» включены все полученные автором данные и решение поставленных в работе задач. Раздел «Обсуждение» написан четко и лаконично, при этом содержит необходимую информацию о соответствии полученных диссертантом результатов и данных, опубликованных другими исследователями.

Положения, выносимые на защиту, соответствуют двум заявленным специальностям 3.1.20 «Кардиология», 3.3.8 «Клиническая лабораторная диагностика».

Основные положения научного исследования обсуждены на международных и всероссийских конференциях и конгрессах. По теме диссертационного исследования опубликовано 15 научных работ, из них 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований (3 в международных журналах) и 2 патента на Изобретение РФ.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов

В диссертационном исследовании Мельникова И.С. разработан способ измерения уровня мСРБ в плазме крови с помощью проточной цитофлуориметрии, который может стать эффективным инструментом для оценки резидуального воспалительного сердечно-сосудистого риска у пациентов с нормальными уровнями традиционных биомаркеров воспаления. Возможность применения данной методики была проверена у пациентов с бессимптомным атеросклерозом сонных артерий. Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышенный уровень мСРБ независимо от традиционных биомаркеров воспаления и факторов сердечно-сосудистого риска связан с прогрессированием атеросклероза сонных артерий.

Значимость полученных результатов как для кардиологии, так и для клинической лабораторной диагностики не вызывает сомнения.

Личный вклад автора

Автором работы проведен анализ литературы, посвященной изучаемой проблеме и разработан дизайн исследования. Автором разработан метод измерения уровня мономерной формы С-реактивного белка в плазме крови. Автором выполнен сбор анамнестических сведений, данных лабораторных и инструментальных диагностических методов, проведено измерения уровня мСРБ в плазме крови пациентов. Автором осуществлена обработка результатов с применением современных методов статистического анализа. Автором написаны статьи и тезисы, проведены выступления с докладами по результатам работы на российских и зарубежных конгрессах, подготовлен текст диссертации, разработаны практические рекомендации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, полученных в диссертации

Считаем целесообразным и применимым на практике внедрение способа измерения уровня мСРБ в плазме крови в алгоритм стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE, нормальным уровнем традиционных биомаркеров воспаления и бессимптомным нестенозирующим атеросклерозом сонных артерий. Таким пациентам может быть рекомендовано регулярное обследование с контролем параметров атеросклероза сонных артерий с помощью ультразвукового исследования и коррекция модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет. В ходе ознакомления с работой возникли следующие вопросы:

- 1) По мнению диссертанта, в оценке каких ещё сердечно-сосудистых заболеваний, кроме включенных в данное исследование, будет актуально применение разработанного способа измерения уровня мСРБ в плазме крови?
- 2) Проводилась ли предварительная оценка клинической информативности (чувствительности, специфичности) разработанного способа измерения уровня мСРБ в плазме крови?

Заключение

Диссертационная работа Мельникова Ивана Сергеевича на тему: «Роль мономерной формы С-реактивного белка в оценке резидуального воспалительного риска у пациентов с субклиническим атеросклерозом сонных артерий», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 «Кардиология», 3.3.8 «Клиническая лабораторная диагностика», является завершенной научно-квалификационной работой по актуальной теме, результаты которой представляют собой решение важной задачи в области кардиологии и клинической лабораторной диагностики для стратификации сердечно-сосудистого риска у больных умеренного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE с бессимптомным атеросклерозом сонных артерий.

По своей актуальности, объему выполненного исследования, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности выводов, диссертация полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, а соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 «Кардиология», 3.3.8 «Клиническая лабораторная диагностика».

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Научного совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации протокол № 1 от «22» февраля 2023 года.

Главный научный сотрудник
Научно-исследовательского отдела
ишемической болезни сердца
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

 А.В. Панов

Профессор кафедры лабораторной медицины и генетики
Лечебного факультета
Института медицинского образования
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

 В.В. Дорофейков

Подпись доктора медицинских наук, профессора Панова Алексея Владимировича и доктора медицинских наук, профессора Дорофейкова Владимира Владимировича заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



А.О. Недошивин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, улица Аккуратова, д.2
Телефон: +7 (812) 702-37-00
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru
Web-сайт: <http://www.almazovcentre.ru>