

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Гиляревского Сергея Руджеровича на диссертацию Домбровского Андрея Леонидовича на тему: **«Влияние терапии статинами в разных дозах на эндотелиальные прогениторные клетки и факторы ангиогенеза у больных ИБС»** представленную к защите в Диссертационном совете Д 208.073.04 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Российский производственный кардиологический комплекс» МЗ РФ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «кардиология» - 14.01.05

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Эффективность применения статинов не только с целью вторичной, но и первичной профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний давно доказана. Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что показано, что эффекты статинов не ограничиваются их гиполипидемическим действием. Плейотропные эффекты также, вероятно, играют важную роль. К таким эффектам относят влияние на факторы воспаления, молекулы клеточной адгезии, на механизмы вовлечения моноцитов в формирующуюся атеросклеротическую бляшку, а также влияние на функцию эндотелия. Влияние приема статинов на функцию эндотелия было подтверждено в исследованиях с оценкой зависимой от потока вазодилатации. Однако имеются основания полагать, что один из важных механизмов действия статинов включает влияние на клеточное и гуморальные звенья восстановления поврежденного эндотелия. Известно, что статины оказывают влияние на концентрацию таких ростовых факторов, как сосудистый эндотелиальный, плацентарный, трансформирующий, эндостатин и другие. Имеются данные о том, что статины приводят к увеличению числа клеток-предшественников эндотелия.

Несмотря на то, что необходимость применения статинов у больных с высоким и очень высоким риском осложнений не вызывает сомнений, но продолжают обсуждаться вопросы об эффективных дозах данных препаратов. Использование максимальных доз ведёт к увеличению побочных эффектов, тогда как комбинированная терапия (статины + блокатор всасывания холестерина) может оказаться не столь эффективной именно из-за слабых плейотропных эффектов. В связи с этим актуальным становится вопрос, как различные дозировки статинов

воздействуют на тот или иной нелипидный механизм. В частности не выяснено, связано ли изменение количества эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) и концентрации основных факторов роста с дозой статинов.

Все выше сказанное и послужило причиной для проведения данного исследования. Работа актуальна как в научном, так и в практическом отношении.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.

Научная новизна диссертации неоспорима. Впервые в стране проведено исследование, в котором одновременно на одних и тех же пациентах изучено изменение факторов роста и количества ЭПК при использовании низких и высоких доз статинов. Проанализирована взаимосвязь данных показателей с составляющими липидного профиля, а также с другими факторами риска у больных с ишемической болезнью сердца. В рамках работы проведено обследование здоровых добровольцев, что позволило автору провести сравнение количества ЭПК и содержание факторов роста у здоровых людей и у больных ИБС. Работа вносит существенный вклад в осмысление процессов, лежащих в основе плеiotропных эффектов статинов. Следует отметить, что ни только в России, но и за рубежом нет работ, в которых бы сравнивали влияние разных доз статинов на вышеуказанные показатели, что делает настоящее исследование уникальным в научном смысле.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ОСНОВНЫХ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ

Диссертационная работа выполнена на большом по объему клиническом материале – 58 больных ИБС, которые до включения в исследование не получали гиполипидемическую терапию. Пациенты были разделены на группу, получающую статины в низких дозах и группу, получающую статины в высоких дозах. Количество пациентов во всех подгруппах, сформированных в соответствии с поставленными задачами, достаточное для получения достоверных результатов, деление групп правомерно. Группы сопоставимы по основным показателям. Высокий методический уровень проведенных исследований (современные методы диагностики, включая цитофлуориметрию) позволил последовательно и логично обосновать полученные результаты.

Корректно проведенный анализ полученных результатов базируется на методах современной статистики. Таким образом, все основные положения, выводы и

практические рекомендации обоснованы, достоверны и имеют несомненное научное и практическое значение.

ПРАКТИЧЕСКАЯ И НАУЧНАЯ ЦЕННОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ценность полученных результатов для науки и практической деятельности определяется новизной данного исследования. В отечественной и зарубежной литературе существуют немногочисленные работы, посвященные изучению влияния гиполипидемической терапии на процессы ангиогенеза и репарации эндотелия. Как правило, это работы, описывающие либо гуморальные, либо клеточные изменения. Настоящая работа позволила провести комплексный анализ. Кроме того, не изучалось влияние различных доз статинов. Результаты исследования позволили сделать вывод, что даже малые дозы статинов не проигрывают в эффективности большим в аспекте увеличения количества эндотелиальных прогениторных клеток. Показано, что у больных ИБС страдает эндотелиальная функция - уровень эндотелиальных прогениторных клеток фенотипа CD34+/CD133+/CD309+ в 4 раза ниже чем у здоровых лиц. При этом уровень VEGF выше, а эндостатина ниже. Концентрация MCP-1 значимо не различается. На основании полученных данных внесены предложения о дальнейшем изучении роли ЭПК вышеуказанного фенотипа в формировании атеросклеротического поражения.

ОБЩАЯ ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация Домбровского А.Л. представлена на 100 страницах, содержит 9 таблиц и 18 рисунков и оформлена в соответствии с требованиями Госстандарта Российской Федерации. Состоит из введения, 4 глав, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 6 отечественных и 230 зарубежных источника.

Автор подробно описывает особенности содержания факторов роста у больных ИБС, характеризуя каждый фактор и его роль в процессе ангиогенеза, а также в процессе формирования атеросклеротической бляшки, показывая двойственность эффектов ростовых факторов, раскрывая их положительные и отрицательные стороны. Проводя данный анализ, автор обосновывает, почему именно VEGF и эндостатин были выбраны для настоящего исследования. Основой обзора литературы является обсуждение роли ЭПК, описываются процессы, приводящие к снижению их количества при развитии атеросклероза. Делается анализ влияния медикаментозной терапии на их количество. При этом демонстрируется однонаправленность изучения роли статинов в

изменении количества ЭПК. Автор в полемическом стиле раскрывает сущность изучаемых проблем, пытаясь с разных позиций рассмотреть наиболее спорные вопросы.

Особый акцент в работе делается на ключевом исследовании – подсчёте количества ЭПК фенотипа CD34+/CD133+/CD309+. Материалы главы свидетельствуют о высоком методологическом и методическом уровне исследования. Методы статистической обработки корректны и вполне отвечают современным требованиям.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что в группе больных с ИБС число ЭПК достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев. У больных ИБС по сравнению с добровольцами отмечено достоверное снижение числа лейкоцитов и концентрации эндостатина, а также достоверное повышение концентрации ОХС, ХС ЛНП, VEGF, СРБ, глюкозы, а также СОЭ. Достоверных различий в уровнях ХС ЛВП, ТГ, МСР-1 между группами выявлено не было. Ключевым моментом данной главы является факт, что количество ЭПК у больных ИБС значительно ниже, чем у здоровых лиц.

Представляют интерес данные о том, что при сравнении уровней ЭПК, VEGF, эндостатина и МСР-1 у мужчин и женщин достоверных различий не выявлено. Не выявлена связь этих факторов с другими факторами риска за исключением курения. У некурящих больных ИБС уровень эндостатина был достоверно выше, чем у курящих – 156.9 (138.6-176.2) нг/мл и 140.2 (136.9-151.1) нг/мл соответственно.

Проведенный анализ не выявил наличие выраженных корреляционных связей. За исключением положительной корреляции между ЭПК и ОХС в группе добровольцев, достоверных связей обнаружено не было. Практически достигла критериев достоверности положительная корреляция между VEGF и ЭПК в группе больных ИБС

Наиболее важными результатами исследования можно считать данные о том, что на фоне терапии аторвастатином статистически значимо увеличивается число ЭПК с 171 (77-435) до 423 (164-739), коэффициент прироста – 1,72 (1.24-2.64), что соответствует 72%, и значимое снижение ОХС (на 30%), ХС ЛНП (на 35%), ТГ (на 18%), VEGF (на 11%) и СРБ (на 26%). Терапия аторвастатином привела к повышению количества ЭПК с 171 до 423 единиц в 10 мл. В группе 1 число ЭПК возросло с 234 до 466 единиц в 10 мл, в группе 2 – с 142 до 382 единиц в 10 мл.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из диссертационной работы. Они строго обоснованы, конкретно сформулированы и полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

По теме диссертации опубликовано 4 работы (3 статьи в отечественных изданиях, рекомендованных ВАК, тезисы на международном конгрессе), в которых в полном объеме отражены все результаты и основные положения проведенного исследования.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование Домбровского Андрея Леонидовича на тему: «Влияние терапии статинами в разных дозах на эндотелиальные прогениторные клетки и факторы ангиогенеза у больных ИБС» посвящено актуальной теме современной кардиологии, основано на большом клиническом материале с использованием современного подхода к методологии проведения исследования. Для обработки полученных данных применялись современные компьютерные статистические программы. Это дает основание считать, что работа Домбровского А.Л. является законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена важная научная проблема, имеющая существенное значение для отечественного здравоохранения и, в частности, для кардиологии – раскрыт один из механизмов плеiotропного действия статинов. Проведенное исследование, несомненно, имеет большое практическое и научное значение для врачей различных специальностей, занимающихся проблемами диагностики и лечения атеросклероза, в первую очередь, кардиологов и липидологов.

Диссертация Домбровского Андрея Леонидовича на тему: «Влияние терапии статинами в разных дозах на эндотелиальные прогениторные клетки и факторы ангиогенеза у больных ИБС» полностью соответствует специальности «кардиология» - 14.01.05, отвечает требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» (пункт 9), утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013, № 842, которые предъявляются к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата

медицинских наук по специальности «кардиология» - 14.01.05. а Домбровский А.Л. достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования»,

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: г. Москва 123995, ул. Баррикадная, д.2/1, РМАПО

Телефон:+7(499)252-21-04 E-mail: rmaro@rmaro.ru

15 января 2016 года

Гиляревский Сергей Руджерович

Подпись доктора медицинских наук, профессора С.Р. Гиляревского заверяю:

Ученый секретарь

ГБОУ ДПО РМАПО

Минздрава России, профессор



Л.М. Савченко