

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

кандидата медицинских наук, доцента Вершининой Марины Германовны на диссертационную работу Мельникова Ивана Сергеевича «Роль мономерной формы С-реактивного белка в оценке резидуального воспалительного риска у пациентов с субклиническим атеросклерозом сонных артерий», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 – «Кардиология», 3.3.8 - Клиническая лабораторная диагностика

### **Актуальность диссертационного исследования**

Диссертационная работа И.С.Мельникова посвящена одному из самых актуальных вопросов современной медицины хроническому воспалению, которое является одним из ключевых факторов развития атеросклероза и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Активация каскада NLRP3-инфламмосома/интерлейкин-1 $\beta$ /интерлейкин-6/С-реактивный белок лежит в основе поддержания воспалительного процесса в сосудистой стенке при атеросклерозе. По значению концентрации лабораторного маркера С-реактивного белка (СРБ) в крови определяют активность воспалительного процесса. Уровень СРБ, измеренный высокочувствительным тестом (вЧСРБ) - 2,0 мг/л и более, является фактором сердечно-сосудистого риска. Подавление сосудистого воспаления у пациентов с уровнем вЧСРБ 2,0 мг/л и выше приводит к снижению частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Так, в исследовании JUPITER проведение статинотерапии у здоровых добровольцев с повышенным уровнем вЧСРБ и нормальным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) позволило существенно снизить частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В исследовании CANTOS изучали эффективность противовоспалительной терапии канакинумабом во

вторичной профилактике атеросклероза у пациентов с уровнем вчСРБ 2,0 мг/л и выше. Существенного снижения частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий удалось добиться в группе пациентов, ответивших на терапию снижением уровня вчСРБ менее 2,0 мг/л. Таким образом, противовоспалительная терапия является перспективным направлением в лечении атеросклероза, а уровень вчСРБ – лабораторным маркером, по которому можно судить об эффективности такой терапии.

СРБ в организме присутствует в двух формах. Высокочувствительный тест измеряет уровень пентамерной формы СРБ в крови. В местах локального воспаления пентамерная форма может подвергаться диссоциации до субъединиц – мономеров (мСРБ). Диссоциация СРБ существенно изменяет его биологические функции. мСРБ стимулирует процессы адгезии и агрегации тромбоцитов, рекрутинга лейкоцитов и их диапедеза в сосудистую стенку. мСРБ стимулирует синтез провоспалительных цитокинов эндотелием и лейкоцитами, накапливается в некротическом ядре атеросклеротической бляшки преимущественно в местах скопления макрофагов, стимулирует неоангиогенез.

Диссоциация изменяет антигенную структуру СРБ, в связи с чем применяемые в высокочувствительном тесте антитела против пентамерной формы СРБ не способны связываться с мСРБ. Большинство экспериментально созданных антител к мСРБ перекрестно связываются и с пентамерной формой СРБ. Это создаёт существенные препятствия в развитии способов измерения уровня мСРБ в крови. В последние годы, однако, появились первые экспериментальные работы с определением уровня мСРБ в крови иммуноферментным анализом (ИФА). Согласно данным этих исследований, уровни мСРБ и вчСРБ не связаны. Так, например, в исследовании Wang et al., проведенного в 2015г. показано, что уровень мСРБ независимо от вчСРБ связан с развитием неблагоприятных исходов у пациентов с инфарктом миокарда.

Таким образом, измерение уровня мСРБ в крови может быть информативно в оценке сердечно-сосудистого риска независимо от уровня вчСРБ, в том числе, у пациентов с нормальным уровнем вчСРБ. На сегодняшний день исследований роли мСРБ в оценке резидуального воспалительного риска у пациентов с субклиническим атеросклерозом сонных артерий не выполнялось. В связи с этим, актуальность диссертационного исследования Мельникова Ивана Сергеевича не вызывает сомнений.

### **Научная новизна исследования**

Научная новизна диссертационной работы Мельникова И.С. подтверждается впервые разработанным и апробированным способом измерения уровня мСРБ в плазме крови с помощью конъюгированных с моноклональными антителами против мСРБ функциональных микросфер для метода проточной цитофлуориметрии. Автором впервые исследован уровень мСРБ в плазме крови пациентов умеренного сердечно-сосудистого риска с субклиническим атеросклерозом сонных артерий. Впервые проведена оценка связи уровня мСРБ с уровнем традиционных лабораторных маркеров воспаления, факторов риска и ультразвуковых параметров атеросклероза сонных артерий у таких пациентов.

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

Достоверность полученных в исследовании результатов не вызывает сомнения, так как обеспечена понятным дизайном, логичной и четкой формулировкой цели и задач исследования, с использованием современных инструментов статистического анализа полученных данных. Все данные обоснованы и аргументированы. Описание этапов диссертационного исследования и изложение его результатов соответствует современным правилам представления результатов научного исследования. Выводы и

практические рекомендации хорошо обоснованы представленным фактическим материалом и его обсуждением.

По результатам проведенного исследования был предложен и внедрен в научную и практическую лабораторию клеточного гемостаза НИИЭК им. В.Н. Смирнова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России метод измерения уровня мСРБ в плазме крови и способ оценки резидуального воспалительного сердечно-сосудистого риска по уровню мСРБ в плазме крови.

### **Общая оценка структуры и содержания работы**

Диссертационное исследование «Роль мономерной формы С-реактивного белка в оценке резидуального воспалительного риска у пациентов с субклиническим атеросклерозом сонных артерий» построено по классическому принципу и изложено на 169 страницах компьютерного набора текста. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 18 рисунками. Список использованной литературы включает 290 источников. Полученные данные находятся в соответствии с поставленными задачами, отражены в выводах и в рекомендациях

В разделе «Введение» автором диссертационного исследования описана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулировала цель и задачи настоящего исследования, основные положения, выносимые на защиту. Мельников И.С., убедительно обосновал актуальность выбранной темы диссертации, четко сформулировал задачи, соответствующие поставленной цели исследования. Научная новизна, теоретическая и практическая значимость диссертации сформулированы правильно и отражают отличительные особенности выполненной работы.

В разделе «Обзор литературы» автором были систематизированы современные знания и представлены современные аспекты исследуемой проблемы, диссертант демонстрирует исчерпывающее знание литературы по изучаемой проблеме. Подробно изложены патогенетические аспекты участия воспаления в развитии атеросклероза и его осложнений, биологические роли обеих форм СРБ и особенности измерения их уровня в крови, в достаточной степени описано современное состояние исследований противовоспалительной терапии атеросклероза. Проведенный автором анализ научной литературы убедительно подтверждает актуальность темы исследования. Большинство из процитированных в главе литературных источников являются оригинальными статьями и обзорами, опубликованными в течение последних 5 лет, что свидетельствует о глубокой осведомленности автора диссертационного исследования об актуальном состоянии научной проблемы.

Раздел «Материалы и методы» содержит подробное изложение способа измерения уровня мСРБ в плазме крови с помощью проточной цитофлуориметрии, дизайна исследования, методики ультразвукового исследования сонных артерий. Представлен методический подход к статистической обработке данных методами параметрической и непараметрической статистики, проведения корреляционного анализа.

В разделе «Результаты» дано детальное описание полученных результатов, наглядно проиллюстрированных таблицами и рисунками.

В разделе «Обсуждение» подробно описано сравнение полученных в работе результатов с данными, опубликованными другими исследователями. Полученный материал кратко представлен в заключении работы.

Работа заканчивается 5 выводами и 2 практическими рекомендациями, логично вытекающими из основных материалов диссертации. Выводы отражают новизну, теоретическую и практическую значимость проведенных исследований, логично вытекают из глубокого анализа и обобщения результатов исследования в связи с этим, не вызывают сомнений.

Автореферат диссертации отражает основные положения диссертационного исследования и оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

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. Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

### **Практическая значимость научных результатов**

Результаты работы имеют как теоретическую, так и практическую значимость. Разработанный способ позволяет измерять уровень мСРБ в плазме крови с помощью проточной цитофлуориметрии, что имеет практические преимущества перед иммуноферментным анализом. Выполненное исследование продемонстрировало наличие связи повышенного уровня мСРБ в плазме крови с приростом количества и суммарной высоты атеросклеротических бляшек в сонных артериях, в том числе у пациентов с уровнем вчСРБ менее 2,0 мг/л. Это открывает возможности проведения исследований роли мСРБ как биомаркера сердечно-сосудистого риска у пациентов с нормальным уровнем вчСРБ, у которых резидуальный воспалительный сердечно-сосудистый риск в настоящее время считается низким. Наличие повышенного уровня мСРБ у пациентов умеренного сердечно-сосудистого риска с бессимптомным атеросклерозом сонных артерий может рассматриваться в качестве критерия для интенсификации мер по коррекции модифицируемых факторов риска атеросклероза.

### **Личный вклад автора**

Автором работы проведен анализ литературы, посвященной изучаемой проблеме, разработана концепция исследования. Автором разработан способ измерения уровня мСРБ в плазме крови с помощью проточной цитофлуориметрии. Автором исследована связь уровня мСРБ в плазме крови с ультразвуковыми параметрами атеросклероза сонных артерий, традиционными биомаркерами воспаления и факторами сердечно-сосудистого риска. Автором выполнен анализ результатов с использованием адекватных статистических методов, написаны статьи и тезисы, подготовлена рукопись диссертации, разработаны практические рекомендации.

### **Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний, которые могли бы повлиять на положительную оценку работы, не имею. Автореферат и опубликованные статьи полностью отражают материалы диссертации. Однако в порядке дискуссии хотелось бы услышать ответы диссертанта на следующий вопрос: Как условия пробоподготовки влияют на регистрируемый с помощью разработанного способа уровень мСРБ?

### **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 к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 – «Кардиология», 3.3.8 - Клиническая лабораторная диагностика, является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных исследований решена актуальная задача, имеющая важное значение для современной медицины, а результаты имеют

существенное значение в области кардиологии и клинической лабораторной диагностики в оценке риска прогрессирования атеросклероза сонных артерий.

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

Официальный оппонент:

Доцент кафедры семейной медицины и терапии  
ФГБУ ДПО «ЦГМА»

Кандидат медицинских наук, доцент

Вершинина М.Г.

«24» 03 2023 г.

Подпись к.м.н., доцента М.Г. Вершининой удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБУ ДПО «ЦГМА»

Доктор медицинских наук, профессор



Зверков И.В.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
дополнительного профессионального образования  
«Центральная государственная медицинская академия»  
Управления делами Президента Российской Федерации  
Адрес: Россия, 121359, ул. Маршала Тимошенко д.19, с.1А.  
Телефон: +7 (499) 149-58-27  
e-mail: info@cgma.su