

## **ОТЗЫВ**

**на автореферат 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.**

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в структуре ведущих причин смертности первое место принадлежит атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеваниям. На снижение частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий направлен комплекс мер по коррекции модифицируемых факторов риска. Значительную роль в профилактике атеросклероза играет снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). Результаты крупных клинических исследований показали, что выраженное снижение уровня ХС ЛНП позволяет снизить, но не предотвратить развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Остаточный, или резидуальный, сердечно-сосудистый риск обусловлен рядом причин, среди которых важное место занимает хроническое сосудистое воспаление. Резидуальный воспалительный риск определяют по уровню С-реактивного белка (СРБ), измеренного высокочувствительным тестом (вчСРБ), 2,0 мг/л и более. Согласно данным крупных клинических исследований, снижение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий сопоставимо при достижении уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л или уровня вчСРБ менее 2,0 мг/л, и наиболее выражено при достижении обеих целей. Более того, крупные клинические исследования показали, что снижение уровня вчСРБ менее 2,0 мг/л при проведении противовоспалительной терапии атеросклероза, не воздействующей на уровень ХС ЛНП, позволяет достичь выраженного снижения частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

СРБ в организме представлен в двух формах – пентамерной, определяемой тестом к вчСРБ, и мономерной, которая тестом к вчСРБ не регистрируется. Мономер СРБ образуется в местах локального воспаления путем диссоциации пентамера СРБ. В отличие от пентамера, мономер СРБ обладает провоспалительной активностью: стимулирует синтез провоспалительных цитокинов лейкоцитами, способствует адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к повреждённому эндотелию, стимулирует миграцию лейкоцитов в поврежденные ткани. Иммуногистохимические исследования атеросклеротических бляшек человека показали, что мономер СРБ накапливается в липидном ядре атеромы.

Исследования последних лет продемонстрировали, что уровни мономера СРБ и вчСРБ в крови не коррелируют. Принимая во внимание различие биологических ролей этих двух форм СРБ, возможно, что измерение уровня мономера СРБ и вчСРБ отражает течение воспалительного процесса на разных уровнях. В то время как уровень вчСРБ отражает системную реакцию организма на провоспалительную стимуляцию, уровень мономера СРБ может отражать активность локального воспаления.

Ранее работ по изучению связи уровня мономера СРБ с прогрессированием субклинического атеросклероза сонных артерий у пациентов исходно умеренного сердечно-сосудистого риска, а также сопоставлению уровня мономера СРБ с другими традиционными биомаркерами воспаления у таких пациентов не выполнялось. В связи с этим актуальность представленной в автореферате работы не вызывает сомнений. В данной диссертационной работе продемонстрирована новая методика измерения уровня мономера СРБ с помощью латексных микросфер для проточной цитофлуориметрии, конъюгированных с антителами к мономеру СРБ. Показана специфичность разработанного теста к мономеру СРБ. Разработанная и апробированная методика позволяет определять уровень мономера СРБ с порогом 1,0 мкг/л, что сопоставимо с данными других мировых экспериментальных исследований. В работе показано, что несмотря на проведение терапии статинами, у большинства пациентов наблюдалось прогрессирование бессимптомного атеросклероза сонных артерий. По уровню традиционных факторов риска и биомаркеров воспаления (вчСРБ и интерлейкин-6) пациенты с прогрессированием и без прогрессирования атеросклероза сонных артерий не различались. Однако, пациенты различались по уровню мономера СРБ. Уровень мономера СРБ являлся независимым фактором, ассоциированным с прогрессированием атеросклероза сонных артерий, с учетом поправки на традиционные факторы риска и биомаркеры воспаления.

По теме диссертации 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. Основные положения диссертации доложены на российских и зарубежных конгрессах. Результаты работы могут быть рекомендованы для практического применения в исследовательских лабораториях и лечебно-профилактических учреждениях.

Оформление автореферата выполнено на высоком уровне, в нем содержатся основные результаты работы, отражающие цель и задачи исследования. Замечаний к представленному автореферату не имею.

Автореферат полностью раскрывает содержание работы и позволяет заключить, что 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» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. – Кардиология, 3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями и дополнениями от 30 июля 2014 г. №723, от 21 апреля 2016 г. №335, от 2 августа 2016 г. №748, от 29 мая 2017 г. №650, от 28 августа 2017 г. №1024, от 01 октября 2018 г. №1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 г. №1690), а диссертант заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. – Кардиология, 3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика.

Первый заместитель директора  
ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»  
Доктор медицинских наук

Е.Г. Зоткин

Подпись доктора медицинских наук Зоткина Е.Г. заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»  
кандидат медицинских наук

О.А. Никитинская

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»  
Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А.  
Телефон: +7 (495) 109-29-10  
e-mail: sokrat@irramn.ru

05.04.2023

