

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента  
Овсянникова Евгения 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  
на соискание ученой степени доктора медицинских наук  
по специальностям 3.1.18 Внутренние болезни, 3.1.15 Сердечно-  
сосудистая хирургия**

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Коморбидное течение ХОБЛ является важной медицинской проблемой, так как оно оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов и прогноз. Это особенно актуально, учитывая то, что ХОБЛ входит в число ведущих причин заболеваемости, временной и стойкой нетрудоспособности и смертности. Среди множества различных сопутствующих заболеваний у пациентов с ХОБЛ, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место. Это связано с их вкладом в структуру обращений за медицинской помощью, в глобальное экономическое и социальное бремя.

Атеросклероз артерий нижних конечностей у пациентов с ХОБЛ является сложной клинической проблемой, которая нередко недооценивается в реальной клинической практике, что связано с несвоевременной обращаемостью пациентов за медицинской помощью и недостаточной нацеленностью врачей на поиск и лечение этой коморбидной патологии. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что пациенты с атеросклерозом артерий нижних конечностей не всегда являются объектом для целенаправленного скрининга на уровне первичного звена здравоохранения, в результате чего заболевание нередко выявляется достаточно поздно, что ограничивает возможности для успешного лечения всех больных. В этой связи тема диссертации безусловно является интересной с исследовательской и клинической точек зрения и имеет большое практическое значение.

Таким образом, диссертационная работа Котлярова С.Н. посвящена решению актуальной проблемы внутренних болезней и сердечно-сосудистой хирургии – изучению клинико-функциональных и молекулярно-иммунологических характеристик течения ХОБЛ в сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Для реализации поставленной цели автором были обследованы достаточное количество пациентов с использованием современных методов исследования, включая получение и анализ клинических данных, экспериментальное исследование и методы биоинформационного анализа данных. Данные, полученные в ходе исследования, позволяют расширить представления о роли факторов риска в коморбидном течении ХОБЛ и атеросклероза артерий нижних конечностей. Несмотря на то, что курение является известным фактором риска ХОБЛ и атеросклероза, полученные в диссертации данные добавляют новые сведения к пониманию вовлеченности курения в конкретные патофизиологические механизмы, что может быть основой будущих практических исследований. Новые данные по предикторам коморбидного по атеросклерозу артерий нижних конечностей течения ХОБЛ, значительно дополняют имеющиеся сведения и могут быть полезны для специалистов практического звена здравоохранения. Новые данные по биомаркерам воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха при гетерогенном и коморбидном течении ХОБЛ также представляют исследовательский и клинический интерес. В целом, диссертация содержит новые сведения, расширяющие существующие представления о характере течения ХОБЛ с сопутствующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, что имеет клиническое значение.

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

Достоверность полученных диссертантом результатов не вызывает сомнений, они обоснованы выполнением достаточного объема клинических

и лабораторных исследований. Описание материалов и методов в достаточной степени детализировано, и включает схемы этапов исследования. Достаточное количество пациентов и адекватные современные методы клинического обследования, экспериментального исследования и биоинформационного анализа подтверждают обоснованность и достоверность данных. Обработка данных проведена с использованием корректных методов статистической обработки. Выводы и практические рекомендации основаны на полученных результатах, сформулированы логично, соответствуют теме исследования, его цели и задачам.

### **Научная и практическая значимость полученных результатов**

Практическая значимость результатов исследования связана с тем, что данные по факторам риска, маркерам течения и предикторам прогноза могут быть применены в реальной клинической практике. Эти данные могут быть использованы для скрининга пациентов с высоким риском наличия атеросклероза артерий нижних конечностей, риском неблагоприятного течения. Клинические и экспериментальные данные о роли курения могут быть использованы в разработке или улучшении существующих профилактических программ для населения. Новые данные, полученные при оценке грамотности пациентов в отношении респираторного и сердечно-сосудистого здоровья могут быть использованы для разработки и совершенствования образовательных программ для пациентов. Представляет клинический интерес возможность более широкого практического применения метода оценки биомаркеров в конденсате выдыхаемого воздуха. Полученные в диссертации данные свидетельствуют о необходимости более широкого внедрения метода. В целом, полученные в диссертации данные могут быть полезны в работе не только терапевтов, но и пульмонологов, кардиологов и сосудистых хирургов.

### **Содержание работы, ее завершенность и оформление работы**

Диссертация написана на 318 страницах, включает введение, шесть глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и

список проанализированной литературы. Основные научные данные в диссертации иллюстрированы таблицами и рисунками, что улучшает восприятие информации. Введение построено по традиционной схеме и включает описание актуальности проблемы и обоснования необходимости исследования. Эти данные были учтены при формулировке цели и задач исследования, которые включают ключевые фундаментальные и клинические аспекты коморбидного течения ХОБЛ и атеросклероза артерий нижних конечностей. Важно, что задачи исследования предусматривают оценку течения заболевания в долгосрочном наблюдении, что представляет особый интерес для клинической практики, так как позволяет обеспечить комплексное понимание проблемы ХОБЛ. Введение также детализирует описание научной новизны, теоретической и практической значимости, положений, выносимых на защиту, которые соответствуют необходимым требованиям, логичны и соответствуют научному стилю изложения.

Первая глава — это литературный обзор по проблеме, в котором проведен анализ современных отечественных и преимущественно зарубежных публикаций. Литературный обзор написан хорошим литературным научным языком, логичен и последователен в обсуждении проблем. Ключевые положения в описании механизмов развития ХОБЛ и атеросклероза подкреплены схемами, которые улучшают восприятие информации. Текст литературного обзора структурирован на разделы, включающие описание результатов известных исследований и обсуждение этих данных в контексте темы диссертации. Диссертантом было подчеркнуто, что ХОБЛ, как и атеросклероз артерий нижних конечностей являются важными клиническими проблемами, полного решения которых на настоящий момент нет, несмотря на определенные успехи в изучении этих заболеваний. Этому способствует недостаточная междисциплинарная нацеленность специалистов и недостаточное понимание пациентами своей роли в ранней диагностике и лечении заболеваний.

Вторая глава диссертации включает детальное описание материалов и

методов. Используемый материал достаточный для оформления доказательной базы в выполненном исследовании. Следует отметить, что в диссертации применялись современные методы получения и анализа данных. В частности, метод получения конденсата выдыхаемого воздуха и анализ биомаркеров в нем является неинвазивным и перспективным методом, что было показано в практической части диссертации. Важно отметить, что диссертация основана на применении не только клинических инструментов, но и оценке полученных автором экспериментальных данных и метода биоинформационного анализа данных. Весь материал подвергнут современной статистической обработке, соответствующей характеру проведенного исследования.

В третьей главе описаны результаты долгосрочного мониторинга течения ХОБЛ, который позволил оценить вклад факторов риска, клинико-функциональных характеристик течения в прогноз пациентов. Было установлено, что физическая слабость и тяжесть одышки, скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> и наличие коморбидных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний являются важной клинической характеристикой течения ХОБЛ. Кроме того, были установлены новые данные по предикторам наличия атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с ХОБЛ. Также были получены новые данные по диагностическому и прогностическому значению многомерных индексов, что представляет практический интерес. Данные, представленные в третьей главе, систематизированы в виде таблиц и рисунков, что повышает наглядность информации. Для визуализации данных использовались различные типы современных графиков.

Четвертая глава включает биоинформационный анализ механизмов развития ХОБЛ и атеросклероза. Эта часть исследования выполнена с использованием современных инструментов обработки данных и современных методов анализа. Идентифицированы некоторые молекулярные механизмы и сигнальные пути, обусловленные влиянием курения, а также лежащие в основе обоих заболеваний. Эти результаты, основанные на

анализе большого числа данных, представляют большой исследовательский интерес. Эта глава хорошо иллюстрирована рисунками, которые отражают основные результаты исследования.

Пятая глава включает описание экспериментального этапа исследования, направленного на подтверждение выводов, полученных на предыдущем этапе исследования о роли курения в провоспалительных и липидтранспортных механизмах. Было установлено, что курение способствует продукции провоспалительных цитокинов, что может иметь значение как для ХОБЛ, так и для атеросклероза.

В шестой главе описана клинико-функциональная характеристика пациентов с ХОБЛ в сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей. Подчеркнута важная роль обострений ХОБЛ, что соответствует предыдущим этапам исследования и подчеркивает связь обострений с активностью локального и системного воспаления. Активность локального воспаления оценивалась по биомаркерам в конденсате выдыхаемого воздуха, что является новым и перспективным направлением. Анализ грамотности пациентов в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья показал, что пациенты с ХОБЛ недостаточно владеют навыками поиска и интерпретации информации и неправильно пользуются карманным ингалятором. Обучение пациентов навыками поиска и интерпретации медицинской информации является важной и перспективной задачей для профилактического звена здравоохранения.

Заключение кратко и четко отражает основные положения диссертационного исследования. Выводы, сформулированные в диссертации, соответствуют цели и задачам исследования. Выводы основаны на полученных результатах и содержат новые сведения по характеру течения ХОБЛ в сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей.

#### **Полнота отражения результатов диссертационной работы в научных изданиях**

По материалам исследования опубликовано 45 научных работ, которые

полно отражают основное содержание диссертации. Список публикаций включает достаточное количество статей в журналах из списка ВАК и индексируемых в международных базах Scopus и Web of science, в том числе зарубежных журналах. Фрагменты диссертационного исследования были представлены на российских и международных конференциях.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации Котлярова С.Н. на тему «Клинико-иммунологические и молекулярно-генетические особенности течения хронической обструктивной болезни легких в сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей» в достаточной степени детализирован и содержит основные результаты диссертационного исследования. Автореферат соответствует необходимым стандартам и требованиям по оформлению и содержанию.

### **Замечания по диссертации**

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Имеющиеся в диссертации ошибки в стилистике, и сложные по конструкции предложения, некоторые повторы информации, не влияют на ее общую положительную оценку и были обсуждены с диссертантом. При этом в рамках дискуссии хотелось бы задать несколько вопросов:

1. Почему в мониторинговой части исследования второй этап был проведен через 3 года, а не в другой срок, например через 1 год?
2. С учетом того, что получение конденсата выдыхаемого воздуха является относительно новым методом исследования, интересует вопрос: все ли пациенты с ХОБЛ могут выполнить эту процедуру, не мешает ли тяжесть одышки, продукция мокроты, кашель? Были ли выявлены какие-либо противопоказания к процедуре?


### **Заключение**

Диссертация Котлярова С.Н. «Клинико-иммунологические и молекулярно-генетические особенности течения хронической обструктивной


болезни легких в сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей» является законченным научным исследованием, которое решает важную научную и клиническую проблему внутренних болезней и сердечно-сосудистой хирургии – повышение эффективности диагностики и ведения пациентов с ХОБЛ с сопутствующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

По своей актуальности, методам исследования, научному содержанию, теоретической и практической значимости 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 С.Н., заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни, 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

Официальный оппонент:

профессор кафедры факультетской терапии  
федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Воронежский государственный  
медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, доцент  Овсянников Евгений Сергеевич

Подпись д.м.н., доцента Овсянникова Е.С. заверяю:

Начальник управления кадров федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения высшего образования  
«Воронежский государственный медицинский университет  
им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  Скорынин Сергей Иванович

«25» декабрь 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 394036, Воронежская область, г. Воронеж, улица Студенческая, д. 10. Тел: + 7(473) 259-89-90. Адрес электронной почты: mail@vimgmu.ru