

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Ректор ФГБОУ ВО РостГМУ**

**Минздрава России, д.м.н., профессор**

**Шлык Сергей Владимирович**

« 6 » \_\_\_\_\_ 2023 г.



### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Котлярова Станислава Николаевича на тему «Клинико-иммунологические и молекулярно-генетические особенности течения хронической обструктивной болезни легких в сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни, 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия**

#### **Актуальность темы выполненной работы**

Работа Котлярова Станислава Николаевича посвящена важной и актуальной теме – изучению особенностей течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей. ХОБЛ является важной медицинской и социальной проблемой, что связано с ее высокой распространенностью и весомым вкладом в структуру заболеваемости и смертности населения. По оценкам экспертов, распространенность заболевания в мире в последние годы имеет стойкую тенденцию к росту. ХОБЛ несет тяжелое экономическое бремя, как для систем здравоохранения стран, так и для пациентов. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют о значительной гиподиагностике заболевания. Кроме того, ХОБЛ часто сочетается с различными сопутствующими заболеваниями, среди которых ключевое место занимают атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ). Атеросклероз является одной из важнейших проблем современного общества. Он

широко распространен и является основным патофизиологическим механизмом ишемической болезни сердца (ИБС), поражения сонных артерий и ишемического инсульта, а также атеросклероза артерий нижних конечностей. Атеросклероз характеризуется нарушением функции эндотелия, накоплением липидов, хроническим воспалением в интиме сосудистой стенки и образованием бляшек. ХОБЛ увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и риск связанной с ними смертности. Результаты исследований свидетельствуют о том, что распространенность атеросклероза артерий нижних конечностей выше среди пациентов с ХОБЛ, чем в общей популяции. Эти и другие данные усиливают понимание значимости этой коморбидности и необходимости лучшего изучения ее клинических и патофизиологических характеристик. Предполагается, что ХОБЛ и атеросклероз артерий нижних конечностей имеют некоторые общие связи, такие как участие иммунной системы. Исследования общих механизмов развития ХОБЛ и атеросклероза артерий нижних конечностей представляется особенно актуальным, так как эти данные могут быть полезными для идентификации биомаркеров заболеваний и использоваться для профилактики их неблагоприятного течения.

Таким образом, ХОБЛ в сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей является сложной междисциплинарной проблемой, имеющей большое клиническое значение, в связи с этим тема диссертационного исследования Котлярова Станислава Николаевича представляет клинический и исследовательский интерес и является актуальной и отвечающей требованиям времени.

**Научная новизна исследования и полученных результатов,  
выводов и практических рекомендаций, сформулированных в  
диссертации**

Учитывая актуальность и недостаточную разработанность проблемы, новизна темы диссертации не вызывает сомнений. Научная новизна диссертации обусловлена тем, что сочетание ХОБЛ и атеросклероза артерий нижних конечностей относительно редко является предметом исследований. В



исследовании Котлярова С.Н. были получены новые данные о факторах, определяющих течение ХОБЛ и прогноз выживаемости в среднесрочном и долгосрочном периоде, в том числе среди пациентов, имеющих сопутствующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Установлены клинические и функциональные предикторы клинически значимых исходов ХОБЛ, а также предикторы коморбидного по атеросклерозу артерий нижних конечностей течения ХОБЛ. Были также получены новые клинические и экспериментальные данные о роли курения в иммунно-воспалительных механизмах, которые имеют значение для развития ХОБЛ и атеросклероза артерий нижних конечностей. Полученные результаты добавляют новые сведения к пониманию коморбидных связей ХОБЛ и атеросклероза артерий нижних конечностей. В диссертации также получены новые данные о клинической значимости многомерных индексов и биомаркеров воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха в коморбидном течении ХОБЛ. В целом диссертационное исследование содержит новые данные, дополняющие известные клиничко-функциональные и молекулярно-иммунологические характеристики ХОБЛ в сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей.

#### **Связь с планом соответствующих отраслей науки**

Диссертационная работа Котлярова Станислава Николаевича выполнялась в рамках основных направлений научной деятельности федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

#### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Диссертация Котлярова С.Н. представляет несомненный интерес для науки и практического здравоохранения. Результаты диссертационного исследования Котлярова С.Н. следует оценить, как решение научной проблемы.

Полученные в результате диссертационного исследования данные представляют практический интерес, так как могут быть использованы в разработке научно обоснованных профилактических программ. Полученные данные о предикторах атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с

ХОБЛ позволят повысить эффективность ранней диагностики этой коморбидности и осуществлять более эффективный мониторинг больных. Полученные данные также могут быть использованы для разработки программ обучения пациентов с целью повышения их грамотности в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья.

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и имеет важное значение для решения актуальных задач ведения пациентов с ХОБЛ с сопутствующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Все научные положения и выводы диссертации четко аргументированы, строго обоснованы и достоверны. Выводы диссертации закономерно вытекают из анализа результатов исследования. Основные научные положения, защищаемые автором, сформулированы четко, имеют бесспорное научное и практическое значение.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные автором результаты свидетельствуют о высокой практической ценности проведенного исследования. Практические рекомендации, приведенные в соответствующем разделе диссертации, конкретны, логичны и соответствуют полученным результатам. Практические рекомендации могут быть полезны в реальной клинической практике как специалистам первичного звена здравоохранения, так и узким специалистам, а также специалистам по профилактике. Полученные автором данные могут быть рекомендованы для включения в учебные программы высших медицинских учебных заведений, в том числе последипломного образования.

#### **Личный вклад автора**

Диссертантом выбрано направление исследования, проведен анализ литературы, определены цели и задачи работы, разработан дизайн исследования, выполнены этапы исследования, в том числе клиническое обследование и наблюдение пациентов, получение экспериментальных данных, а также обобщены, проанализированы и статистически обработаны полученные результаты, написаны



главы диссертации, сформулированы выводы. Котляров С.Н. также проанализировал полученный материал и написал статьи. Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на конференциях.

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

Диссертационная работа Котлярова С.Н. выполнена на современном научном уровне. Достоверность и обоснованность научных положений и выводов обеспечивается достаточным количеством клинических наблюдений, использованием современных методов диагностики, комплексностью и многоплановостью проведенных исследований. Достоверность полученных результатов и степень взаимосвязи между изучаемыми показателями определяются глубоким анализом полученных данных. Материалы и методы диссертации обоснованы и логичны, дизайн исследования спланирован так, что его реализация позволяет достичь поставленных цели и задач. Ход исследования в достаточной степени детализирован, что делает его понятным и воспроизводимым. Статистическая обработка данных корректна, использованы адекватные инструменты. Выводы и практические рекомендации диссертации обоснованы, соответствуют поставленным задачам, последовательны, вытекают из содержания работы, отражают основные результаты исследования.

Достоверность результатов проведенного исследования подтверждается соблюдением основных принципов доказательной медицины, адекватным применением современных статистических методов обработки данных. Основные результаты работы были представлены на конференциях различного уровня, включая международный.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению**

Диссертация написана в традиционном стиле в соответствии с существующими требованиями к данному рода документам. Диссертация включает введение, главу материалы и методы, четыре главы результатов исследований, заключение, выводы и список литературы. Диссертация иллюстрирована 51

таблицей, 98 рисунками. Список литературы включает 471 источник, из них 47 отечественных и 424 зарубежных авторов.

Введение содержит всю необходимую информацию, включая описание актуальности проблемы ХОБЛ и атеросклероза артерий нижних конечностей, степень разработанности темы, цель, задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы. Необходимо отметить конкретность поставленных задач, выполнение которых позволило реализовать цель исследования и сделать обоснованные выводы.

Литературный обзор включает подробный анализ значимости ХОБЛ и атеросклероза артерий нижних конечностей, их распространенность, медицинское и социальное бремя. Обсуждаются клинические и патофизиологические характеристики заболеваний и механизмы их взаимного влияния. Механизмы ХОБЛ и атеросклероза хорошо иллюстрированы схемами, логично дополняющими текстовое описание. Кроме того, литературный обзор включает анализ естественного течения ХОБЛ, клинических характеристик этого течения, что, безусловно, представляет интерес. Обсуждаются также вопросы грамотности пациентов в вопросах здоровья и методы оценки течения ХОБЛ. В целом, литературный обзор написан хорошим научным языком, логичен и последователен. Литературный обзор основан на анализе большого количества отечественных и зарубежных источников. Автором в анализе были учтены как основополагающие работы, так и современные данные.

Глава материалы и методы хорошо структурирована на разделы, содержит подробное описание дизайна и методов исследования, описание пациентов и критерии их включения. Методы исследования адекватно отражают его цель и задачи. Текстовое описание этапов исследования сопровождается рисунками, что повышает наглядность информации. Объем и современность используемых методов исследования позволили обеспечить высокий научно-методический уровень диссертации.

Третья глава посвящена описанию анализа течения ХОБЛ в долгосрочном наблюдении. Глава содержит подробные сведения о роли факторов риска, значении



респираторных симптомов и физической слабости в естественном, в том числе коморбидном по атеросклерозу артерий нижних конечностей течении ХОБЛ. Были установлены предикторы коморбидного по атеросклерозу артерий нижних конечностей течения ХОБЛ, роль многомерных индексов в коморбидном течении ХОБЛ. Анализ выживаемости проводился с использованием методов Каплана-Мейера и регрессии Кокса. Кроме того, установлены клиничко-функциональные характеристики течения ХОБЛ в сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Четвертая глава посвящена биоинформационному анализу данных экспрессии генов, полученных из базы данных GEO. В этой главе были применены современные инструменты анализа и визуализации данных. Полученные сведения представляют большой клинический интерес, так как расширяют понимание механизмов развития ХОБЛ и атеросклероза и роль иммунной системы в этих механизмах. Полученные в данной главе данные позволили на научной основе обосновать экспериментальную часть исследования, что, несомненно, является достоинством работы. Биоинформационные методы исследования являются современными и значительно дополняют традиционные методы, повышая качество исследований.

Пятая глава посвящена описанию результатов экспериментального исследования, который включал анализ влияния экстракта сигаретного дыма на культивируемые в условиях лаборатории клеточных технологий моноциты периферической крови, полученные от здоровых лиц и пациентов с ХОБЛ с сопутствующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Моноциты были получены с помощью современного метода иммуномагнитной сепарации, которая позволила выделить классические моноциты для анализа. Полученные в главе данные подтвердили значимость курения в качестве важного фактора риска для коморбидного течения ХОБЛ и атеросклероза.

В шестой главе представлены результаты исследования клиничко-функциональных и иммунологических характеристик течения ХОБЛ в сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей. Проведенный анализ включал

исследование биомаркеров воспаления в сыворотке крови и конденсате выдыхаемого воздуха и исследование температуры выдыхаемого воздуха. Кроме того, была проведена оценка грамотности пациентов в вопросах сердечно-сосудистого и респираторного здоровья. Полученные в шестой главе данные дополнили данные из предыдущих этапов исследования и позволили сделать выводы о связи локального и системного воспаления и их роли в коморбидном течении ХОБЛ и атеросклероза артерий нижних конечностей.

В заключении были обсуждены полученные результаты в сравнении с известными данными, что позволило подчеркнуть новизну и значимость результатов исследования. Успешное решение в ходе выполнения работы всех поставленных перед диссертантом задач позволили реализовать цель исследования и сделать обоснованные выводы. Выводы, представленные в диссертации логичны, точны в формулировках и соответствуют цели и задачам исследования. Выводы соответствуют требованиям по научной новизне, представляют клинический и исследовательский интерес.

Критических замечаний по содержанию и оформлению работы нет. Имеются единичные опечатки.

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

Автореферат полно отражает основное содержание диссертационного исследования. В нем содержится описание материалов и методов исследования, представлены выводы и практические рекомендации, что позволяет в полной мере оценить научную новизну и практическую значимость работы. Автореферат написан в научном стиле изложения, иллюстрирован рисунками, включает таблицы с данными результатов исследования. Значимых замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

#### **Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати**

Результаты диссертационного исследования представлены в отражающих содержание диссертации 45 научных работах, в том числе, 30 статьях в изданиях,



рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, из них 24 статьи в журналах, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Scopus и Web of Science, подготовлена 1 глава научной монографии, получен 1 патент РФ на изобретение.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Котлярова Станислава Николаевича на тему: «Клинико-иммунологические и молекулярно-генетические особенности течения хронической обструктивной болезни легких в сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей» является законченным научным исследованием, в котором на основании выполненных автором исследований решена важная и актуальная научная и клиническая проблема внутренних болезней и сердечно-сосудистой хирургии – повышение эффективности диагностики и ведения пациентов с ХОБЛ с сопутствующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

По своей актуальности, научной новизне, научно-практической значимости диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, согласно п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), а сам автор, Котляров Станислав Николаевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни, 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

Отзыв принят на совместном заседании кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов и кафедры хирургических болезней № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «23» ноября 2023 года, протокол № 1.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании проблемной комиссии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Присутствовали на заседании 28 человек. Результаты голосования: «за» – 28 человек, «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 32 от «05» декабря 2023 года.

Заведующий кафедрой кардиологии,  
ревматологии и функциональной диагностики  
факультета повышения квалификации и  
профессиональной переподготовки специалистов  
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук (3.1.18. Внутренние болезни),  
профессор

Дроботя Наталья Викторовна

Профессор кафедры хирургических болезней № 1  
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук (3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия),  
профессор

Кательницкий Игорь Иванович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Дроботя Н.В. и доктора  
медицинских наук, профессора Кательницкого И.И. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета  
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

Саломонова Наталья Германовна



ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 344022, Российская Федерация,  
Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д. 29; Тел.: +7(863)  
250-42-00,  
e-mail: [okt@rostgmu.ru](mailto:okt@rostgmu.ru), оф. сайт: [www.rostgmu.ru](http://www.rostgmu.ru)