

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д208.054.04,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ,  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА  
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 30.09.19 №29

О присуждении Маслянскому Алексею Леонидовичу, гражданину  
Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Хроническое воспаление, состояние эндотелия, сердечно-  
сосудистое ремоделирование у больных ревматическими заболеваниями -  
возможности патогенетической терапии» по специальностям: 14.01.05 —  
кардиология и 14.01.22 - ревматология

принята к защите 27.05.2019, протокол № 24 диссертационным советом

Д 208.054.04, созданным на базе федерального государственного бюджетного  
учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени  
В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
197341, Санкт-Петербург, ул.Аккуратова 2, приказ Минобрнауки России  
№1617/нк от 15.12.2015.

Соискатель Маслянский Алексей Леонидович 1972 года рождения.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
«Клинико-иммунологические взаимосвязи у больных ревматоидным  
артритом, резистентных к проводимой терапии» защитил в 2004 году в  
диссертационном совете, созданном на базе Санкт-Петербургской  
медицинской академии постдипломного образования.

Работает старшим научным сотрудником в федеральном государственном  
бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский  
центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской

Федерации.

Диссертация выполнена в научно-исследовательском отделе артериальной гипертензии и научно-исследовательской лаборатории ревматологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Минздрава России.

**Научные консультанты:** доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Конради Александра Олеговна, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, администрация, заместитель генерального директора по научной работе, научно-исследовательский отдел артериальной гипертензии, заведующая отделом; доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Мазуров Вадим Иванович, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, заведующий кафедрой; главный научный консультант.

**Официальные оппоненты:**

**Орлова Яна Артуровна** — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Медицинский научно-образовательный центр, отдел возраст-ассоциированных заболеваний, заведующая отделом;

**Попкова Татьяна Валентиновна** — доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», лаборатория системных ревматических болезней, заведующая лабораторией.

**Олейников Валентин Эливич** — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», кафедра терапии, заведующий кафедрой.

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург в своем положительном отзыве, подписанном Тыренко Вадимом Витальевичем, доктором медицинских наук, профессором, кафедра факультетской терапии, начальник кафедры и Бологовым Сергеем Генриховичем, доктором медицинских наук, профессором, кафедра факультетской терапии, профессор кафедры

указала, что диссертационное исследование Маслянского А.Л. является законченной научно-квалификационной работой, в которой в которой предложено решение значимой научной и практической проблемы кардиологии и ревматологии, а именно - своевременного выявления ранней субклинической стадии поражения сердечно-сосудистой системы и дифференцированный подход к терапии.

Соискатель имеет 69 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 38 работ и приравненных к ним научных трудов (210/190), опубликованных в рецензируемых научных изданиях — 30 работ (174/149). В этих публикациях достаточно полно отражены основные и наиболее значимые результаты диссертационного исследования. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах с основными научными результатами диссертации.

#### **Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Гайдукова, И. З. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом (результаты многоцентрового исследования) / И. З. Гайдукова, А. Л. Маслянский, Е. П. Колесова [и др.] // Клиницист. — 2015. — Т. 9. — № 3. — С. 28–33.
2. Жебрун, Д. А. Определение мРНК ангиогенных и ангиостатических хемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке методом количественной ПЦР в реальном времени / Д. А. Жебрун, А. Л. Маслянский,

А. Г. Титов [и др.] // Медицинская иммунология. — 2013. — Т. 15. — № 6. — С. 525–534.

3. Жебрун, Д. А. Синтез ангиогенных и ангиостатических СХС-хемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке при ревматоидном артрите / Д. А. Жебрун, А. А. Тотолян, А. Л. Маслянский [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2014. — Т. 13. — № 2. — С. 39–44.

4. Колесова, Е. П. Сердечно-сосудистый риск у больных ревматоидным артритом / Е. П. Колесова, А. Л. Маслянский, А. О. Конради // Трансляционная медицина. — 2012. — № 4 (15). — С. 47–53.

5. Кузнецова, П. А. Антитела к различным посттрансляционным модификациям виментина у больных ревматоидным артритом / П. А. Кузнецова, А. Л. Маслянский, С. В. Лапин [и др.] // Современная ревматология. — 2017. — Т. 11. — № 3. — С. 44–49.

6. Кузнецова, П. А. Антитела к гетерогенному ядерному рибонуклеопротеину в 1 (RA33) при ревматоидном артрите и системной склеродермии / П. А. Кузнецова, А. Л. Маслянский, С. В. Лапин [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 2. — С. 151–155.

7. Лазарева, Н. М. Оптимизация комплекса серологических методов диагностики системных заболеваний соединительной ткани / Н. М. Лазарева, С. В. Лапин, А. В. Мазинг, Т. В. Булгакова, Е. П. Иливанова, А. Л. Маслянский [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2011. — № 12. — С. 12–17.

8. Лапин, С. В. Аналитические и диагностические характеристики отечественной тест-системы для выявления антител к циклическому цитруллиновому пептиду / С. В. Лапин, А. В. Мазинг, Т. В. Булгакова, А. Л. Маслянский [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2011. — № 11. — С. 53–56.

9. Лапин, С. В. Клиническое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду при раннем ревматоидном артрите / С. В.

Лапин, А. Л. Маслянский, Е. П. Иливанова [и др.] // Медицинская иммунология. — 2004. — Т. 6. — № 1–2. — С. 57–66.

10. Маслянский, А. Л. Оценка функционального состояния эндотелия у больных ревматологическими заболеваниями / А. Л. Маслянский, Н. Э. Звартау, Е. П. Колесова [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2015. — Т. 21. — № 2. — С. 168–180.

11. Маслянский, А. Л. Роль медиаторов воспаления в формировании атеросклеротического поражения крупных артерий у больных системной склеродермией / А. Л. Маслянский, Е. П. Колесова, А. В. Козленок [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2015. — Т. 14. — № 3. — С. 4–11.

12. Маслянский, А. Л. Субклиническое поражение сердечно-сосудистой системы у больных ревматологическими заболеваниями / А. Л. Маслянский, Н. Э. Звартау, Е. П. Колесова [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2015. — № 5 (121). — С. 93–100.

13. Маслянский, А. Л. Общие закономерности продукции цитокинов и хемокинов у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани, воспалительными артропатиями и атеросклерозом / А. Л. Маслянский, И. Н. Пенин, М. Д. Чешуина [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2014. — Т. 13. — № 3. — С. 9–21.

14. Маслянский, А. Л. Влияние анти-В-клеточной терапии на жесткость сосудистой стенки у больных системной склеродермией / А. Л. Маслянский, Е. П. Колесова, И. Н. Пенин [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2013. — Т. 19. — № 3. — С. 212–220.

15. Маслянский, А. Л. Сравнение диагностической информативности определения мРНК некоторых гомеостатических и провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке больных ревматоидным артритом / А. Л. Маслянский, Д. А. Жебрун, А. Г. Титов [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 1. — С. 10–15.

16. Маслянский, А. Л. Сочетанная пульс-терапия метотрексатом и дексаметазоном у больных ранним ревматоидным артритом с неблагоприятными прогностическими факторами: открытое рандомизированное исследование / А. Л. Маслянский, Е. П. Иливанова, В. И. Рокоманюк [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т. 51. — № 2. — С. 126–131.
17. Маслянский, А. Л. Диагностическая значимость серологических маркеров ревматоидного артрита / А. Л. Маслянский, С. В. Лапин, А. В. Мазинг [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2012. — Т. 54. — № 5. — С. 20–24.
18. Олейник, П. А. Антитела к HnRNP (RA33) у больных с ревматоидным артритом / П. А. Олейник, А. Л. Маслянский, С. В. Лапин [и др.] // Медицинский академический журнал. — 2014. — Т. 14. — № 3. — С. 59–66.
19. Пенин, И. Н. Структура кардиоваскулярной патологии и механизмы ее развития у больных системной склеродермией / И. Н. Пенин, Е. П. Колесова, А. Л. Маслянский [и др.] // Трансляционная медицина. — 2012. — № 2 (13). — С. 76–81.
20. Lindenberg, L. Restrictive IgG antibody response against mutated citrullinated vimentin predicts response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis / L. Lindenberg, L. Spengler, T. Dorner, L. Martinez-Gamboa, K. Egerer, G. — R. Burmester, E. Feist, H. Bang, H. Bastian, E. Wittenborn, A. L. Maslyanskiy [et al.] // Arthritis Research and Therapy. — 2015. — Vol. 17. — № 1. — P. 206–220.
21. Maslyanskiy, A. Anti-HnRNP B1 (RA33) autoantibodies are associated with the clinical phenotype in Russian patients with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis / A. Maslyanskiy, N. Lazareva, S. V. Lapin [et al.] // Journal of Immunology Research. — 2014. — Vol. 2014. — Article ID 516593, 7 p.
22. Maslyanskiy, A. Effects of rituximab therapy on elastic properties of vascular wall in patients with progressive systemic sclerosis / A. Maslyanskiy, S. Lapin, E. Kolesova [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. — 2014. — Vol. 32. — № SUPPL.86. — P. 228.

23. Zhebrun, D. Association of PTPN 22 1858T/T genotype with type 1 diabetes, graves disease but not with rheumatoid arthritis in Russian population / D. Zhebrun, Y. Kudryashova, A. Babenko, D. Popcova, E. Shlyakhto, A. Maslyansky [et al.] // Aging. — 2011. — Vol. 3. — № 4. — P. 368–373.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: доктора медицинских наук, профессора **Везиковой Натальи Николаевны**, заведующей кафедрой госпитальной терапии Медицинского института ПетрГУ (г. Патразаовдск); доктора медицинских наук, профессора **Бабаевой Аиды Руфатовны**, заведующей кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (г. Волгоград); доктора медицинских наук, профессора **Реброва Андрея Петровича**, заведующего кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России (г. Саратов); доктора медицинских наук, профессора **Чесниковой Анны Ивановны**, кафедра терапии №1 ФГБОУ ВО РГМУ МЗ РФ (г. Ростов-на-Дону); доктора медицинских наук, профессора **Недогоды Сергея Владимировича**, заведующего кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (г. Волгоград). В отзывах указано, что диссертационная работа А.Л. Маслянского является законченным научно-квалифицированным трудом, в котором решены актуальные диагностические и лечебные проблемы в группах пациентов ревматическими заболеваниями, установлен вклад иммуновоспалительного процесса, нарушений гуморального и цитокинового звеньев иммунной системы в развитие эндотелиальной дисфункции и сердечно сосудистого ремоделирования. Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высоким квалификационным уровнем в области кардиологии и ревматологии, большим опытом диагностики ревматических заболеваний, а также кардиоваскулярных аспектов ревматической патологии, наличием

научных работ по проблематике, связанной с темой диссертации.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**разработана** научная концепция о многофакторном генезе ремоделирования сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции у пациентов воспалительными ревматическими заболеваниями, в структуре которых важная роль отводится медиаторам воспаления (аутоантитела, провоспалительные цитокины, асимметричный диметиларгинин);

**предложено** использование в составе комплекса диагностических методов у больных ревматоидным артритом аутоантител к РА-33 аутоантигенам (HnRNPA2, HnRNPB1), а также определение профиля экспрессии матричной РНК гомеостатических и провоспалительных хемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке суставов, а как дополнительных биомаркеров системной склеродермии – «минорных» антиядерных аутоантител;

**доказана** универсальная взаимосвязь повышения уровней асимметричного диметиларгинина и параметров сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов воспалительными ревматическими заболеваниями.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**доказаны** положения, расширяющие представления о механизмах взаимодействия воспалительного процесса, иммунологических нарушений в структуре ревматических заболеваний и параметров сердечно-сосудистого ремоделирования, нарушений функционального состояния эндотелия;

**применительно к проблематике диссертации результативно**

**реализованы** мультипараметрические методы оценки состояния сердечно-сосудистого континуума, цитокинового и хемокинового звеньев иммунитета, широкого спектра аутоантител, что в комплексе со стандартными клинико-лабораторными и инструментальными методами исследования позволило выполнить эффективные сопоставления;

**изложены** доказательства возможности коррекции эндотелиальной дисфункции и нарушений вязко-эластических характеристик сосудистой стенки у больных ревматическими заболеваниями с преобладанием аутоиммунных патогенетических механизмов (ревматоидный артрит, системная склеродермия) на фоне таргетной анти-В клеточной терапии (ритуксимабом);



**раскрыты** существенные нозоспецифические различия функционального состояния эндотелия и структурных характеристик сосудистой стенки у больных ревматическими заболеваниями с преобладанием аутоиммунного (ревматоидный артрит, системная склеродермия) и аутовоспалительного (анкилозирующий спондилит) патогенетических механизмов. Наиболее выраженные изменения характеризовали пациентов ревматоидным артритом и системной склеродермией, что было ассоциировано с более «агрессивным» цитокиновым и серологическим профилями;

**изучены** особенности цитокиновых спектров сыворотки больных основными формами воспалительных ревматических заболеваний: воспалительными артропатиями (ревматоидный артрит), серонегативными спондилоартритами (анкилозирующий спондилит), диффузными заболеваниями соединительной ткани (системная склеродермия, системная красная волчанка), выявлены общие с группой лиц с бессимптомным атеросклерозом цитокиновые паттерны;

**проведена модернизация** существующих подходов к выявлению субклинического поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов ревматическими заболеваниями.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**разработаны и внедрены** комплексные подходы к диагностике ревматоидного артрита и системной склеродермии, включающие как новые серологические, так и молекулярно-биологические биомаркеры;

**определена** высокая распространенность анти РА-33 аутоантител у больных в дебюте ревматоидного артрита, что диктует необходимость исследования данного биомаркера, прежде всего у пациентов серонегативных по ревматоидному фактору и аутоантителам к цитруллинсодержащим эпитопам;

**созданы** практические рекомендации, позволяющие оптимизировать обследование пациентов ревматическими заболеваниями для выявления ранних, субклинических поражений сердечно-сосудистой системы (эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистое ремоделирование), что создает предпосылки для эффективных профилактических мероприятий;

**представлены** результаты применения патогенетической анти В-клеточной терапии у пациентов ревматоидным артритом и системной склеродермией с

позиций их влияния на состояние сердечно-сосудистого континуума.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

результаты получены на достаточном для решения поставленных задач объеме фактического материала, объем выборки составил 542 обследованных. Исследование было проведено при помощи адекватных методик;

**теория** согласуется с опубликованными результатами диссертационного исследования;

**идея** исследования базируется на обобщении современного опыта в области диагностики ревматических заболеваний и выявления субклинических поражений сердечно-сосудистой системы, патогенетически связанных с процессом воспаления;

**использованы** методы, сравнивающие авторские результаты и данные, полученные в ранее опубликованных работах;

**установлена** новизна полученных данных при сравнении с отечественными и зарубежными работами;

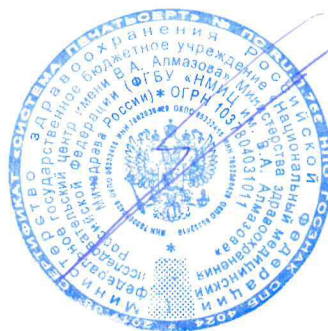
**использованы** современные методики сбора и статистической обработки первичного материала.

**Личный вклад соискателя** состоит в участии на всех этапах работы, прежде всего — обосновании актуальности темы, формулировании цели и задач, разработке дизайна исследования, в получении исходных данных при обследовании пациентов, проведении проспективного наблюдения, обработке и интерпретации полученных результатов, в подготовке публикаций по выполненной работе в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных, в апробации результатов исследования — представлении полученных данных на международных и российских конференциях; в формулировании выводов, положений и рекомендаций, значимых как для фундаментальной науки, так и для практической кардиологии и ревматологии.

На заседании 30.09.2019 года диссертационный совет Д208.054.04 принял решение присудить Маслянскому А.Л. ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 25 человек, из них 13 докторов наук по специальности 14.01.05 — кардиология, 5 докторов наук по специальности 14.01.22 — ревматология, участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 5 человек, проголосовали: за - 25 против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель  
диссертационного совета  
Д 208.054.04  
доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН



Шляхто Е.В.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
Д 208.054.04  
доктор медицинских наук,  
профессор

Недошивин А.О.

30.09.2019 г.