

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.08 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

аттестационное дело № 74.01-24/172-2020

решение диссертационного совета от 16 марта 2021 года №7

О присуждении Гаврилюк Евгении Викторовне, гражданке России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Нарушения в системе врожденного иммунитета у больных эссенциальной артериальной гипертонией; подходы к фармакологической коррекции» в виде рукописи по специальности: 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология принята к защите 17 ноября 2020 г., протокол № 16 диссертационным советом ДСУ 208.001.08 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора Университета № 0465/Р от 28.05.2020 г.).

Гаврилюк Евгения Викторовна, 1983 года рождения, в 2006 году окончила ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Курск, по специальности «лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата наук «Влияние кардиопротективной терапии на состояние иммунного статуса у больных инфарктом миокарда» защитила в 2009 году в диссертационном совете при Курском государственном медицинском университете.

С 2020 года Гаврилюк Евгения Викторовна работает доцентом кафедры внутренних болезней факультета последипломного образования ФГБОУ ВО

«Курский государственный медицинский университет» Минздрава России по настоящее время.

Диссертация «Нарушения в системе врожденного иммунитета у больных эссенциальной артериальной гипертонией; подходы к фармакологической коррекции» по специальности: 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология выполнена на кафедре внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России.

Научные консультанты:

– доктор медицинских наук, профессор, Евсегнеева Ирина Валентиновна, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, профессор кафедры;

– доктор медицинских наук, профессор, Михин Вадим Петрович, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра внутренних болезней №2, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

– Тотолян Арег Артемович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, директор, лаборатория молекулярной иммунологии, заведующий лабораторией;

– Балмасова Ирина Петровна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Научно-исследовательский медико-стоматологический институт, лаборатория

патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний, заведующая лабораторией;

– Сизякина Людмила Петровна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, заведующая кафедрой, – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России в своем положительном заключении, составленном доктором медицинских наук, профессором Ганковской Людмилой Викторовной – заведующей кафедрой иммунологией медико-биологического факультета, указала, что диссертация Гаврилюк Евгении Викторовны «Нарушения в системе врожденного иммунитета у больных эссенциальной артериальной гипертонией; подходы к фармакологической коррекции» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема в области клинической иммунологии, аллергологии: определены нарушения в системе врожденного иммунитета у больных эссенциальной артериальной гипертонией, актуализирована роль иммунитета в патогенезе поражения органов-мишеней при эссенциальной артериальной гипертонии и разработаны эффективные способы дифференцированной фармакологической иммунокоррекции, а это существенно улучшает прогноз заболевания и повышает качество жизни таких пациентов. Полученные результаты имеют важное научное и практическое значение. Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью соответствует требованиям п.15 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский

государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Соискатель имеет 131 научную работу, из них 54 работы по теме диссертации общим объемом 14,1 печатных листа, из них 23 статьи в рецензируемых научных изданиях (в том числе 6 статей индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, 16 статей в материалах конференций, 3 статьи в материалах конгрессов, 1 статья в материалах форума, 8 статей в научно-практических журналах, 2 патента на изобретение, 1 монография.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Гаврилюк, Е.В.** Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертонии / **Е.В. Гаврилюк**, А.И. Конопля, А.В. Караулов // **Иммунология.** – 2016. – Т. 37, № 1. – С. 29–35.

2. Оценка изменений концентраций цитокинов и активности нейтрофилов у больных эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от пораженных органов-мишеней на фоне антигипертензивной терапии / **Е.В. Гаврилюк**, И.В. Евсегнеева, В.П. Михин, А.Ю. Нуртазина // **Иммунология.** – 2020. – Т. 41, № 5. – С. 441–447. – DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-5-441-447.

3. **Gavriliouk, E.V.** Antihypertensive pharmacotherapy in correcting the indicators of innate immunity in patients with essential arterial hypertension / **E.V. Gavriliouk**, I.V. Evseegneeva, V.P. Mikhin // **Research results in pharmacology.** – 2020. – Vol. 6, Iss. 4. – P. 13–18. – DOI: 10.3897/rrpharmacology.6.58787.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, врио директора ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск – Воеводы Михаила Ивановича; доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, профессора кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва – Мартынова Анатолия Ивановича; доктора медицинских наук, профессора, директора НИИ «Фармакологии живых систем», заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, г. Белгород – Покровского Михаила Владимировича; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патофизиологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург – Цыгана Василия Николаевича; доктора биологических наук, профессора, заведующего кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар – Колесниковой Натальи Владиславовны; доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород – Боровковой Натальи Юрьевны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Доказано, что при эссенциальной артериальной гипертонии без поражения органов-мишеней, с субклиническим поражением и с ассоциированными клиническими состояниями выявлено повышение концентрации провоспалительных (ФНО- α , $p=0,006$; ИЛ-1 α , $p=0,023$; ИЛ-6, $p=0,018$; ИЛ-8, $p=0,019$) и противовоспалительных (ИЛ-10, $p=0,009$; ИЛ-1Ra, $p=0,021$) цитокинов, неоптерина ($p=0,041$), ИЛ-2 ($p=0,027$), C_{3 α} ($p=0,035$), C_{5 α} ($p=0,024$), C₄ ($p=0,031$), фактора Н ($p=0,021$), кислородзависимой активности нейтрофилов и снижение концентрации C₃-компонента системы комплемента ($p=0,027$) пропорционально выраженности поражения органов-мишеней.

Показаны выраженные нарушения изученных показателей врожденного иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2–3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней в зависимости от пораженного органа-мишени: при субклиническом атеросклеротическом поражении сосудов и гипертрофии миокарда левого желудочка более выраженные иммунные нарушения в представительности цитокинов (ФНО- α , $p=0,021$ и $p=0,019$, соответственно; ИЛ-1 α , $p=0,024$ и $p=0,028$; ИЛ-6, $p=0,032$ и $p=0,031$; ИЛ-10, $p=0,017$ и $p=0,018$), тогда как у пациентов с хронической болезнью почек I–III стадий и/или микроальбуминурией более выраженные нарушения показателей функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови (фагоцитарный индекс, $p=0,037$; НСТ-тест-спонтанный, $p=0,029$) и системы комплемента (C_{5 α} , $p=0,032$; Фактор Н, $p=0,031$).

Раскрыты взаимосвязи между показателями суточного мониторирования артериального давления с лабораторными параметрами врожденного иммунитета при эссенциальной артериальной гипертонии и субклиническом поражении органов-мишеней: ФНО- α и ИВСАД (-0,76), ИВДАД (-0,71); ИЛ-10 и ИПСАД (-0,77); неоптерин и ИВСАД (-0,71), ИВДАД (-0,72), ИПСАД (-0,71) и ИПДАД (-0,72); ИЛ-2 и ИВДАД (-0,72); С₄ и ИВСАД (-0,70), ИВДАД (-0,74), ИПСАД (-0,71) и ИПДАД (-0,73); С₅-компонент и СДАД (-0,73); НСТ-тест спонтанный и ССАД (-0,76) и ИВДАД (-0,72).

Выявлено, что по лабораторной иммунокорригирующей эффективности и изменениям клиничко-инструментальных показателей при эссенциальной артериальной гипертонии и субклиническом поражении органов-мишеней применение дополнительно к антигипертензивной терапии цитопротектора (этилметилгидроксипиридина сукцината) оказалось более эффективным при 3 степени артериальной гипертонии вне зависимости от поражения органа-мишени, а при 2 степени артериальной гипертонии у пациентов с хронической болезнью почек I–III стадии и/или микроальбуминурией или с атеросклеротическим поражением сосудов.

Определена перспектива использования показателей системы врожденного иммунитета для оценки эффективности комплексного лечения эссенциальной артериальной гипертонии в зависимости от характера поражения органов-мишеней.

Приведены достоверные лабораторные показатели врожденного иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней для оценки тяжести их поражения: концентрация ФНО- α , неоптерина, ИЛ-2, С_{3а}-компонента системы комплемента и значения НСТ-теста нейтрофилов спонтанного.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что модернизированы текущие представления об иммунопатогенезе поражений органов-мишеней при эссенциальной артериальной гипертонии и роли

врожденного звена иммунитета, являющиеся основой для направленного поиска эффективных способов иммунокоррекции.

Определено, что у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней при 3 степени артериальной гипертонии в большей степени повышается кислородзависимая активность нейтрофилов (НСТ-тест спонтанный, $p=0,034$), возрастает концентрация провоспалительных цитокинов (ФНО- α , $p=0,016$; ИЛ-8, $p=0,021$) и активируется система комплемента (C_{3a} , $p=0,037$; C_{5a} , $p=0,029$), чем у пациентов со 2 степенью артериальной гипертонии вне зависимости от характера поражения органов-мишеней

Установлены новые данные об иммунопатогенезе поражения органов-мишеней при прогрессировании эссенциальной артериальной гипертонии, что и явилось предпосылкой для направленного поиска эффективных способов иммунокоррекции.

Доказана клинико-иммунологическая эффективность совместного применения антигипертензивной терапии и цитопротектора (этилметилгидроксипиридина сукцината) при эссенциальной артериальной гипертонии и субклиническом поражении органов-мишеней.

Разработаны с учетом иммунологических показателей эффективные дифференцированные методы фармакологической терапии пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней: сердца (гипертрофия миокарда левого желудочка), сосудов (бессимптомный атеросклероз) или почек (хроническая болезнь почек I–III стадий и/или микроальбуминурия).

Выявлено, что у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и гипертрофией миокарда левого желудочка более высокие концентрация в крови ФНО- α , ИЛ-10, неоптерина и значения НСТ-теста спонтанного; у пациентов с бессимптомным атеросклерозом – высокие концентрация ФНО- α , ИЛ-2, C_{3a} и значения НСТ-тест спонтанного и стимулированного; у лиц с хронической болезнью почек I–III стадии и/или микроальбуминурией –

высокие концентрации неоптерина, $C_{3\alpha}$, $C_{5\alpha}$ свидетельствуют о высоком риске клинически значимого поражения органов-мишеней.

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что предложенные методы фармакологической коррекции показателей врожденного звена иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней, заключающиеся во включении в комплексную антигипертензивную фармакотерапию дополнительно этилметилгидроксипиридина сукцината, внедрены в работу профильных отделений БМУ «Курская областная клиническая больница» и ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». С этой же целью внедрение сформулированных автором практических рекомендаций в работу лечебно-профилактических учреждений и кардиологических отделений многопрофильных больниц улучшит своевременность диагностики поражений органов-мишеней, прогноз и результаты лечения эссенциальной артериальной гипертонии.

Доказана клинико-иммунологическая эффективность у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней совместного применения антигипертензивной терапии и этилметилгидроксипиридина сукцината (новизна методологии подтверждена 2 патентами на изобретение «Способ иммунокоррекции у больных эссенциальной артериальной гипертензией» № 2463050 от 10.10.2012 и «Способ иммунокоррекции при хронической ишемии головного мозга» № 2629813 от 04.09.2017).

Полученные в работе данные внедрены в научно-исследовательскую работу, учебные рабочие программы, используются в лекционных курсах и на практических занятиях ряда кафедр Курского государственного медицинского университета и Белгородского государственного национального исследовательского университета.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что идея диссертационного исследования базируется на анализе практики и обобщении передового опыта в данной области науки. О достоверности результатов работы свидетельствует использование современных методов лабораторного исследования, которые характеризуются высокой чувствительностью и объективностью.

Общее число пациентов, включенных в исследование, а также количество больных в каждой из групп вполне репрезентативно. Все научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы, обоснованы теоретически и отражают решение поставленных задач. Математическая обработка полученного материала проведена с использованием современных методов статистики. Результаты представлены в виде информативных рисунков и таблиц, отражающих статистически значимые различия между группами. При интерпретации полученных данных автор основывается на современных иммунологических гипотезах. Репрезентативный объём клинического материала, корректность методик исследования и проведенных расчетов позволяют считать выводы и научные положения автора достоверными. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Результаты исследований широко представлены в 54 научных работах, опубликованных по теме диссертации, из них 23 работы опубликованы в изданиях, входящих в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций; 6 работ в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах данных (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer); 2 патента на изобретение; 1 монография.

Личный вклад автора

Вклад автора в работу является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: после

самостоятельно проведенного анализа современных отечественных и зарубежных источников литературы принадлежит выбор формулировки темы исследования, определение и формулировка цели и задач исследования, теоретическая и клинико-инструментальная реализация, написание статей по материалам диссертационного исследования, презентации и обсуждение полученных результатов на научных конференциях и симпозиумах. Соискателем лично проведено обследование пациентов с диагнозом эссенциальная артериальная гипертония 2–3 степени, выбор и назначение комбинаций антигипертензивных препаратов и цитопротектора, проведение и оценка лабораторных иммунных и метаболических показателей, результатов инструментальных методов обследования, аналитическая и статистическая обработка материала, научное обоснование, интерпретация полученных результатов, апробирование и внедрение их в практическую работу в профильных отделениях. В публикациях, написанных в соавторстве, вклад автора является основным.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 15 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к докторским диссертациям.

На заседании 16 марта 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Гаврилюк Евгении Викторовне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 8 докторов наук по специальности

рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 19, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета

Быков Анатолий Сергеевич

Ученый секретарь
диссертационного совета

Калюжин Олег Витальевич



«18» марта 2021 г.