

## ОТЗЫВ официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, Юдиной Светланы Михайловны на диссертационную работу Шлык Ирины Федоровны «Роль иммунной системы в патогенезе ишемической болезни сердца и клинико-иммунологические предикторы эффективности реваскуляризации миокарда», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

### **Актуальность темы исследования**

Диссертация Шлык Ирины Федоровны посвящена актуальной проблеме современной медицины - изучению иммунного ответа у пациентов с ишемической болезнью сердца, обусловленной атеросклерозом коронарных артерий, его связи с дисфункцией эндотелия, изменением системы гемостаза, ибо несмотря на проводимые мероприятия по снижению смертности от ИБС, она сохраняет лидирующие позиции. Перечисленные факторы, подвергшиеся анализу, освещаются не только у пациентов с ИБС до проведения реваскуляризации миокарда, но и в динамике после хирургического лечения в различные сроки послеоперационного периода. Еще большую актуальность работе придает разработка способов прогноза повторного события после реваскуляризации миокарда, основанных на значимых клинико-иммунологических предикторах, выявленных диссертантом в ходе исследования, так как несмотря на высокие технологии, применяемые в данной области медицины, значительный риск неблагоприятных исходов сохраняется.

В связи с этим диссертационное исследование И.Ф. Шлык представляется крайне актуальным и востребованным для науки и практики.

Направленность работы соответствует стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации, в том числе по снижению смертности от неинфекционных заболеваний.

**Новизна исследования, полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации** заключается в том, что И.Ф. Шлык впервые:

-проведен системный анализ иммунного ответа у пациентов с ишемической болезнью сердца, обусловленной атеросклерозом коронарных артерий и показаны дисрегуляторные изменения активации Т-лимфоцитов, содержания субпопуляций Т-лимфоцитов, супрессия апоптоза Т-лимфоцитов и снижение содержания CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>-лимфоцитов, усиление активности цитотоксических клеток и В-лимфоцитов, функциональный дисбаланс моноцитов, усиление микробицидного потенциала нейтрофилов, реализация цитокинового ответа по провоспалительному пути;

-проанализированы изменения иммунного ответа в сопоставлении с дисфункцией эндотелия, нарушением коагуляции плазмы крови и снижением качества жизни;

-установлены отличительные особенности иммунного ответа у пациентов с ИБС в зависимости от клинико-ангиографической степени тяжести поражения коронарного русла;

-выявлены маркеры иммунного ответа, несущие вклад в развитие повторных событий в отдаленном периоде после реваскуляризации миокарда. Так, у пациентов, перенесших АКШ, на развитие повторных событий в отдаленном периоде влияет динамика количества моноцитов экспрессирующих CD282 и CD289, степень угнетения апоптоза Т-лимфоцитов, повышенная микробицидная активность нейтрофилов и провоспалительный ответ по Th1 типу, проявляющиеся в раннем периоде после реваскуляризации. Через 6 и 12 месяцев такими предикторами служат: повышенная рецепция моноцитами через TLR 4 и TLR 9, супрессия апоптоза Т-лимфоцитов и уменьшения количества Treg., усиление межклеточной Т-В кооперации и цитотоксичности натуральных киллеров, доминирование Th17 ответа. При этом у пациентов, перенесших стентирование коронарных

артерий, в отдаленном периоде наблюдения риск повторных событий был ассоциирован с угнетением апоптоза Т-лимфоцитов, усилением провоспалительного цитокинового ответа и дисфункцией эндотелия, наблюдавшихся в первый месяц после реваскуляризации. Через 6 и 12 месяцев существенное влияние на возникновение повторных событий оказывали: супрессия апоптоза Т-лимфоцитов, активация Т-В клеточного взаимодействия и цитотоксических лимфоцитов, повышение микробицидной активности нейтрофилов, прогрессирование дисфункции эндотелия, превалирование иммунного ответа по Th1 и Th17 типам;

-установлены клинико-иммунологические маркеры, влияющие на бессобытийную выживаемость пациентов с ИБС после реваскуляризации миокарда;

-разработаны и внедрены в клиническую практику способы прогноза повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС.

### **Значимость результатов для науки и практики, полученных автором диссертации**

Проведенное И.Ф. Шлык исследование расширяет представления о состоянии иммунного ответа, его роли и взаимосвязи с основными механизмами патогенеза атеросклероза коронарных артерий, позволяют более детально понять вовлечение этапов иммунного реагирования и роль в дискоординации врожденного и приобретенного иммунного ответа, аутовоспалении и аутоиммунитете при повреждении эндотелия окисленными ЛПНП. Обнаруженная связь изменений иммунного ответа с прогрессированием дисфункции эндотелия и гиперкоагуляцией плазмы крови объясняет выраженную хелперно-индукторную и цитотоксическую активности клеточного звена адаптивного иммунного ответа у пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом.

Наибольшую значимость приобретают данные, полученные при анализе динамики различных показателей иммунного реагирования,

дисфункции эндотелия, гемостаза у пациентов после хирургического лечения ИБС в различные сроки послеоперационного периода и выявление связи наиболее значимо меняющихся маркеров с развитием повторных событий после реваскуляризации миокарда, в зависимости от его вида.

Примечательным и важным является выделение значимых показателей не только иммунного ответа, но и других звеньев патогенеза ИБС, влияющих на бессобытийную выживаемость пациентов с ИБС в течение двух лет после реваскуляризации, вне зависимости от его типа вмешательства.

Не вызывает сомнений практическая значимость внедрения способов прогноза повторных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от вида реваскуляризации миокарда в различные лечебные учреждения г. Ростова-на-Дону. Основные положения докторской работы внедрены в учебный процесс кафедры клинической иммунологии и аллергологии, кафедры хирургических болезней №2 ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ РФ и входят в программы подготовки ординаторов, аспирантов и дополнительного профессионального образования врачей.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, результатов и выводов, сформулированных в диссертации,** сомнений не вызывают. Учитывая большой объем тщательно спланированных исследований, выполненных с использованием адекватных поставленным задачам современных методов оценки иммунной системы, дисфункции эндотелия, состояния гемостаза и биохимических методов, грамотный статистический анализ полученных результатов, их сопоставимость с данными других авторов, можно утверждать, что представленные автором результаты являются высоко достоверными, а положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, аргументированными и научно обоснованными.

Материалы докторской диссертации апробированы на всероссийских и международных научно-практических мероприятиях.

По теме диссертационного исследования опубликовано 36 научных работ, в том числе 17 статей, из них 10 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, утвержденный Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 7 - в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus и/или Web of Science и 5 патентов РФ на изобретение. Статьи полностью отражают содержание диссертационного исследования.

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 348 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с изложением материала и методов исследования, четырех глав с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Результаты исследования проиллюстрированы 97 рисунками и 117 таблицами. Иллюстративный материал существенно дополняет представленные результаты и облегчает их анализ. Список литературы включает 343 источника иностранных авторов и 135 отечественных работ.

Во введении диссертации автором четко сформулированы актуальность и степень разработанности темы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

Обзор литературы (глава 1) написан фундаментально, свидетельствует о широком кругозоре автора и его профессиональной ориентации в вопросах, касающихся современного представления о роли иммунной системы в развитии и прогрессировании атеросклероза и ишемической болезни сердца, а также методах лечения. На основании обобщения литературных данных автор аргументирует проведение собственных исследований.

Дизайн научной работы представляется логичным, а объем исследований достаточным для решения поставленных задач. Методы исследования (глава 2) изложены в объеме, необходимом для их

воспроизведения. Методы статистического анализа полученных данных описаны корректно.

Разделы с описанием результатов собственных исследований (глава 3) содержат исчерпывающую информацию о состоянии иммунного ответа у пациентов с ИБС и связи выявленных изменений с дисфункцией эндотелия, нарушением в системе гемостаза в сравнении с группой контроля. Также изучаемые показатели проанализированы в группах пациентов аортокоронарного шунтирования и стентирования коронарных артерий. В главах 4-5 детально отражены динамические характеристики показателей, представляющих научный интерес, у пациентов с ИБС после проведения аортокоронарного шунтирования и стентирования коронарных артерий в различные сроки послеоперационного периода.

В главе обсуждения полученных результатов (глава 6) соискатель обобщает полученные данные, анализирует и сопоставляет с данными литературы, формулирует предположения о выявленных закономерностях на основании дисперсионного и корреляционного анализа.

В главе 7 диссертант, основываясь на полученные результаты, выделяет наиболее значимые клинико-иммунологические показатели, влияющие на двухлетнюю выживаемость пациентов с ИБС после реваскуляризации миокарда, и приводит клинические примеры, демонстрирующие практическую значимость разработанных методов прогноза.

В представленных выводах подводит итоги исследования и предлагает практические рекомендации.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями актуального ГОСТа.

Принципиальных замечаний к работе не имею.

При ознакомлении с содержанием диссертации возникли вопросы:

У какого процента пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий, определение рекомендуемого Вами коэффициента соотношения уровня плазменного а-дефензина до и через 6 месяцев после реваскуляризации был диагностирован рестеноз коронарного стента, или удалось предотвратить его развитие? Насколько доступен этот метод для практического здравоохранения?

### **Заключение**

Диссертационная работа Шлык Ирины Федоровны «Роль иммунной системы в патогенезе ишемической болезни сердца и клинико-иммунологические предикторы эффективности реваскуляризации миокарда», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение актуальной научной проблемы – детальное раскрытие роли иммунной системы в патогенезе ишемической болезни сердца, обусловленной атеросклерозом, как до проведения хирургического лечения ишемической болезни сердца, так и после него, а также выявление наиболее значимых клинико-иммунологических предикторов развития повторных неблагоприятных событий после реваскуляризации миокарда и создание моделей прогнозирования, что безусловно имеет важное теоретическое и практическое значение для клинической иммунологии и медицинской науки в целом.

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/P, 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.

Официальный оппонент,  
заведующий кафедрой клинической иммунологии,  
аллергологии и фтизиопульмонологии  
ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук  
(14.00.36 - аллергология и иммунология),  
профессор  
Юдина Светлана Михайловна  
e-mail: udinasm@kursksmu.net  
Тел. 89066906263

«26» 01

2021 г.

Подпись доктора медицинских наук,  
профессора С.М. Юдиной заверяю  
Начальник управления персоналом и кадровой работой  
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России  
Сорокина Н.Н.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России).

Адрес: 305041, Россия, г. Курск, улица К.Маркса, дом 3  
Телефон: +7(4712)588-137 E-mail: kurskmed@mail.ru  
сайт: <https://kurskmed.com/>

