

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний Научно-исследовательского медико-стоматологического института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Балмасовой Ирины Петровны на диссертационную работу Гаврилюк Евгении Викторовны на тему «Нарушения в системе врожденного иммунитета у больных эссенциальной артериальной гипертонией; подходы к фармакологической коррекции», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

### **Актуальность темы выполненной работы**

В ряде экспериментальных исследований установлено, что клетки как врожденного, так и адаптивного звена иммунной системы играют важную роль в артериальной гипертонии. Так, например, показано, что Т-клетки проникают в паренхиму почек и периваскулярное пространство, и предполагается, что они непосредственно способствуют дисфункции эндотелиальных клеток и повреждению почек. Таким образом, факторы, влияющие на активацию и функцию Т-клеток, являются важными медиаторами эссенциальной артериальной гипертонии.

Кроме этого, моноциты и макрофаги играют инициирующую роль в активации воспалительного каскада при эссенциальной артериальной гипертонии. Рецепторы молекулярного фрагмента, ассоцииированного с такими повреждениями, обнаруживают внутриклеточные воспалительные агенты, включая активные формы кислорода, имеющие место при эссенциальной артериальной гипертонии, что приводит к активации инфламмасом и активации звена врожденного иммунитета.

Таким образом, исследования последних 3–5 лет на экспериментальных моделях артериальной гипертонии убедительно доказывают, что врожденный иммунитет играет важную роль в развитии артериальной гипертонии и прогрессировании поражения органов-мишеней.

На наш взгляд, данное клиническое исследование по установлению взаимосвязи нарушений в системе врожденного иммунитета с формированием поражений органов-мишеней и эффективностью антигипертензивной терапии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и разработке профильных способов их фармакологической коррекции будет способствовать лучшему пониманию патогенеза эссенциальной артериальной гипертонии, поможет определить ключевые звенья врожденного иммунитета как мишени терапевтического воздействия, лучше осуществлять контроль данной патологии и нивелировать развитие осложнений.

**Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций,  
сформулированных в диссертации**

Диссидентом тщательно проанализированы полученные результаты, материал систематизирован, обработан с применением современных методов статистического анализа. Проведен анализ изучаемой проблемы по данным не только отечественной, но и международной литературы. Выводы диссертации и практические рекомендации согласуются с результатами изучения репрезентативных групп пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией, соответствуют разработанным прогностическим моделям. Совокупность полученных данных позволяет считать сформулированные научные положения обоснованными. Выводы соответствуют поставленной цели и задачам исследования, вытекают из полученных результатов и отражают научную и практическую значимость работы.

**Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на высоком научном и методическом уровне с использованием современных

иммунологических, биохимических, инструментальных методов, адекватно отвечающих цели и задачам исследования.

Статистическая оценка результатов выполнена на современном уровне. Таблицы и рисунки диссертации хорошо иллюстрируют математическую обработку данных. Все это свидетельствует о высокой степени достоверности полученных результатов диссертационного исследования и сформулированных на их основе научных положений и выводов.

Из интересных и новых данных, полученных автором, можно выделить следующие:

доказаны нарушения показателей, отражающих систему врожденного иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2–3 степени и субклиническим поражением органов-мишеньей в зависимости от пораженного органа-мишени: сердца (гипертрофия миокарда левого желудочка), сосудов (бессимптомный атеросклероз) или почек (хроническая болезнь почек I–III стадий и/или микроальбуминурия);

раскрыты корреляционные взаимосвязи лабораторных показателей иммунного статуса (функционально-метаболическая активность нейтрофилов, концентрация цитокинов и компонентов системы комплемента в периферической крови) у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от степени артериальной гипертензии и характера поражения органов-мишеньей;

в клинических наблюдениях получены новые данные об иммунопатогенезе поражения органов-мишеньей (сердца, сосудов и почек) при прогрессировании эссенциальной артериальной гипертонии, что и послужило предпосылкой для направленного поиска автором эффективных способов иммунокоррекции;

доказана клинико-иммунологическая эффективность дополнительного назначения при эссенциальной артериальной гипертонии цитопротектора – этилметилгидроксиридина сукцината;

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

определены показатели врожденного звена иммунитета для создания в перспективе персонализированной фармакотерапии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от характера поражения органа-мишени.

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

В связи с тем, что до настоящего времени вопросы роли иммунитета в патогенезе эссенциальной артериальной гипертонии в зависимости от степени и стадии заболевания, а также характера поражения органов-мишеней (сердца, сосудов и почек) остаются еще неразрешенными, автору работы удалось достоверно уточнить особенности изменений показателей врожденного звена иммунитета и развития метаболических нарушений у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2–3 степени и субклиническим поражением органов-мишеней (гипертрофией миокарда левого желудочка, атеросклеротическим поражением сосудов и хронической болезнью почек I–III стадий и/или микроальбуминурией).

Для практической медицины важный интерес представляют рекомендации автора по применению цитопротектора этилметилгидроксиридина сукцината в сочетании с двухкомпонентной антигипертензивной фармакотерапией как средства повышения эффективности лечения больных эссенциальной артериальной гипертонией с субклиническим поражением органов-мишеней, при том, что оригинальность этой лечебной тактики подтверждена патентами на изобретение «Способ иммунокоррекции у больных эссенциальной артериальной гипертензией» (№2463050 от 10.10.2012 г.) и «Способ иммунокоррекции при хронической ишемии головного мозга» (№2629813 от 04.09.2017 г.).

Научно-практическая ценность диссертационной работы Е.В. Гаврилюк определяется возможностью использования полученных результатов не только в учебном процессе медицинских вузов при обучении студентов и врачей различных специальностей, но и в практической работе терапевтов, врачей общей практики и кардиологов.

### **Полнота освещения основных результатов диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 54 работы, из которых два патента на изобретение (№2463050 от 10.10.2012 г. и № 2629813 от 04.09.2017 г.), монография «Поражение органов-мишеней у больных артериальной гипертонией: новый взгляд на старую проблему», 17 оригинальных статей и 6 тезисов входят в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, а также 6 статей в изданиях, индексируемых в международных научометрических базах данных (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), в которых содержится полный объем информации по теме диссертации. Следует также подчеркнуть, что результаты работы представлены в ведущих отечественных иммунологических журналах: «Иммунология» «Медицинская иммунология», «Российский иммунологический журнал», «Аллергология и иммунология».

### **Внедрение полученных результатов и рекомендации**

#### **по их использованию**

Предложенные методы фармакологической коррекции иммунометаболических расстройств у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2–3 степени и субклиническим поражением сердца (гипертрофия миокарда левого желудочка), сосудов (бессимптомный атеросклероз) или почек (хроническая болезнь почек I–III стадий и/или микроальмунурия), заключающиеся во включении в комплексную антигипертензивную фармакотерапию цитопротектора этилметилгидроксиридина сукцината, используются в работе БМУ «Курская областная клиническая больница» и ОГБУЗ «Белгородская

областная клиническая больница Святителя Иоасафа». Несомненно, внедрение сформулированных автором практических рекомендаций в работу лечебно-профилактических учреждений и общетерапевтических и/или кардиологических отделений многопрофильных больниц существенно улучшит своевременность диагностики стадий эссенциальной артериальной гипертонии, прогноз и результаты лечения данного заболевания.

Полученные данные достойно вписались в структуру плановых научных исследований, учебные рабочие программы, используются в лекционных курсах и на практических занятиях на кафедрах внутренних болезней №2 и внутренних болезней факультета последипломного образования Курского государственного медицинского университета и кафедр терапевтического профиля Белгородского государственного национального исследовательского университета.

### **Личный вклад автора**

Вклад автора в работу является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: в постановке цели и задач, в лабораторной и клинико-инструментальной реализации исследований, написании статей, обсуждении результатов на региональных, Всероссийских и международных форумах, конгрессах и конференциях. Автором подготовлены клинические рекомендации по теме: «Артериальная гипертония у взрослых» (2016, 2020), самостоятельно выполнена аналитическая и статистическая обработка материала с научным обоснованием полученных данных, внедрение их в практическую работу в профильных отделениях. Иными словами, сомнений в том, что рецензируемая работа Е.В. Гаврилюк является ее самостоятельным научным трудом, не возникает.

### **Оценка содержания и оформления диссертации**

Диссертационная работа Евгении Викторовны Гаврилюк имеет традиционную структуру, изложена на 260 страницах машинописного текста, иллюстрирована 61 таблицей и 19 рисунками, состоит из введения, 3-х

разделов обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 8 разделов по изложению результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 100 отечественных и 286 иностранных источников.

Во введении автор логично обосновывает актуальность избранной темы на основе аналитического краткого анализа обзора литературы, убедительно формулирует цель и задачи исследования, раскрывает научную и практическую значимость работы.

В обзоре литературы освещены современные представления о роли врожденного и адаптивного иммунитета, воспаления в патогенезе эссенциальной артериальной гипертонии, обобщены современные знания о взаимосвязи нарушений врожденного и адаптивного иммунитета с поражением органов-мишеней у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией, оценена перспективность иммунокорригирующей терапии в лечении пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией на фоне антигипертензивной фармакотерапии.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена детальная характеристика объектов клинических наблюдений. Включение больных в исследование осуществлялось на основании информированного согласия и решения регионального этического комитета ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Подробно представлен дизайн исследования, использованные препараты и схемы их назначения. Дан перечень, краткое описание и литературные ссылки на использованные в работе современных иммунологических, биохимических, клинических и статистических методов исследования, соответствующих задачам исследования.

Далее автором приводятся непосредственные результаты собственных исследований.

В главе 3.1 представлены изменения со стороны цитокинового профиля, компонентов системы комплемента, функционально-метаболической активности нейтрофилов и прочие метаболические

нарушения в крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от степени поражения органов-мишеней. Автор обоснованно приходит к выводу, что при эссенциальной артериальной гипертонии без поражения органов-мишеней, с субклиническим поражением и с ассоциированными клиническими состояниями имеет место повышение концентрации провоспалительных (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-1Ra) цитокинов, неоптерина, ИЛ-2, С<sub>3 $\alpha$</sub> , С<sub>5 $\alpha$</sub> , С<sub>4</sub>, фактора Н, кислородзависимой активности нейтрофилов и снижение концентрации С<sub>3</sub>-компоненты системы комплемента пропорционально выраженности поражения органов-мишеней.

В главах 3.2 и 3.3 установлены нарушения врожденного иммунитета и метаболического статуса в крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней. На этой основе определены характер изменения показателей врожденного иммунитета и метаболического статуса у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней: гипертрофией миокарда левого желудочка, атеросклеротическим поражением сосудов и хронической болезнью почек I–III стадий и/или микроальбуминурией.

В главе 3.4 определены иммунные и метаболические нарушения у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и их взаимосвязь при субклиническом поражении органов-мишеней в зависимости от степени артериальной гипертонии.

Главы 3.5 и 3.6 посвящены изучению эффективности коррекции иммунных нарушений антигипертензивной фармакотерапией у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней как отдельно, так и в сочетании с цитопротектором, обладающим иммунокорригирующими эффектами этилметилгидрокси-пиридина сукцината. Проведенные исследования убедительно доказывают эффективность его дополнительного назначения при данной патологии.

Суммарная оценка клинического состояния пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией при использовании схем лечения, включающих антигипертензивную фармакотерапию и цитопротектор представлена в главе 3.7, где доказано, что по лабораторной иммунокорригирующей эффективности и изменениям клинико-инструментальных показателей при эссенциальной артериальной гипертонии с субклиническим поражением органов-мишеней применение дополнительно к антигипертензивной терапии цитопротектора (этилметилгидроксиридина сукцината) оказалось более эффективным при 3 степени артериальной гипертонии вне зависимости от поражения органа-мишени.

В главе 3.8 автором предпринята попытка разработки принципов персонализированной фармакотерапии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней на основе анализа показателей врождённого звена иммунитета. Для использования персонализированного подхода в назначении фармакотерапии больным с эссенциальной артериальной гипертонией до начала лечения у пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка необходимо оценивать уровень в крови ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10, неоптерина и НСТ-теста спонтанного, у пациентов с бессимптомным атеросклерозом – концентрации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2, С<sub>3α</sub> и значения НСТ-теста спонтанного и стимулированного, а у пациентов с хронической болезнью почек I–III стадий и/или микроальбуминурией – концентрации неоптерина, С<sub>3α</sub> и С<sub>5α</sub>-компонентов системы комплемента.

Заключение является логическим завершением данной работы. Автор обсуждает полученные результаты и согласовывает их с данными литературы по изучаемой проблеме. Работа имеет хорошие перспективы дальнейшего развития исследований в этом направлении.

Выводы вытекают из результатов работы и хорошо согласуются с задачами исследований. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационного исследования.

### **Замечания по содержанию и оформлению диссертации**

Принципиальных замечаний, влияющих на оценку качества выполнения диссертационного исследования нет, хотя, как и в любой работе, имеются опечатки, неудачные выражения и обороты.

В качестве дискуссии можно предложить следующий вопрос:

Ваша работа интересна сочетанием исследованных показателей иммунного статуса: система комплемента, функционально-метаболическая активность нейтрофилов и цитокины, чем Вы руководствовались, когда для оценки нарушений врожденного звена иммунитета у больных эссенциальной артериальной гипертонией выбрали определенные цитокины: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1Ra, ИЛ-2?

### **Заключение**

Диссертационная работа Гаврилюк Евгении Викторовны «Нарушения в системе врожденного иммунитета у больных эссенциальной артериальной гипертонией; подходы к фармакологической коррекции», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой на актуальную тему, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема в области клинической иммунологии и аллергологии: установлена роль врожденного иммунитета в патогенезе поражений органов-мишеней при эссенциальной артериальной гипертонии и разработаны эффективные способы дифференцированной фармакологической коррекции иммунных нарушений.

Диссертация не содержит недостоверных сведений в опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

По актуальности темы, объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных данных, обоснованности выводов представленная работа 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 докторским диссертациям, а ее автор, Гаврилюк Евгения Викторовна, достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая имmunология, аллергология.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний Научно-исследовательского медико-стоматологического института ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология)

 **И.П.Балмасова**

Подпись д.м.н., профессора И.П. Балмасовой заверяю:  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор  **Ю.А.Васюк**

«29» 01 2021 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России)

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

Тел.: 8 (495) 609-67-00; <https://www.msmsu.ru>;

e-mail: [msmsu@msmsu.ru](mailto:msmsu@msmsu.ru)