ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, Тотоляна Арега Артемовича на диссертационную работу Шлык Ирины Федоровны на тему: «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 освещает участие иммунного ответа в патогенезе ишемической болезни сердца и особенности динамики иммуногенеза при реваскуляризации миокарда. Актуальность исследования обусловлена главенствующей ролью атеросклероза в развитии ишемической болезни сердца и значимостью данной патологии как одной из ведущих причин смертности. Современные представления об атеросклерозе свидетельствуют в пользу хронического персистирующего воспаления в стенке артерий, которое приводит к повреждению эндотелия и депозиции окисленных липопротеинов низкой плотности с формированием атеросклеротической бляшки. Данный процесс развивается длительное время, реализуясь с участием медиаторов иммунного ответа – цитокинов. На изучение процесса атерогенеза направлено значительное количество работ как отечественных, так и зарубежных авторов, однако результаты, представленные в данных трудах, носят не системный характер, отражают работу отдельных звеньев иммунного ответа. На протяжении последних десятилетий предпринимаются попытки снижения смертности от ишемической болезни сердца путем внедрения различных хирургических методов лечения, таких как коронарное шунтирование и стентирование. Между тем, при проведении этих вмешательств риск развития повторных событий, в том числе фатальных, сохраняется в пределах 20-40% случаев. Данные литературы свидетельствуют о тенденции снижения подобных рисков путем внедрения различных шкал стратификации, однако эти инструменты не учитывают динамики иммунологических показателей, отражающих работу как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Кроме того, отсутствуют данные о взаимосвязи изменений иммунного ответа с такими патогенетическими факторами ишемической болезни сердца, как повреждение эндотелия и дисфункция системы гемостаза. В связи с вышеизложенным диссертация Шлык Ирины Федоровны, направленная на изучение роли иммунной системы в патогенезе ишемической болезни сердца, является актуальной и представляет научный и практический интерес.

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

Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы четко и конкретно, в полном объеме соответствуют заявленной теме работы и позволяют ее раскрыть. В исследование было включено достаточное количество обследованных лиц. Автором проведен анализ 320 клинических случаев и данных 35 лиц контрольной группы.

Научные положения, выносимые автором на защиту, четко сформулированы и отражают закономерности, выявленные при выполнение диссертационного исследования. Выводы и практические рекомендации логичны, четко сформулированы, обоснованы и полностью аргументированы данными, полученными в ходе выполненной работы. Применение результатов исследования в практической деятельности подтверждают акты внедрения в клиническую и учебную работу. Вышеизложенное позволяет считать сформулированные в диссертационной работе научные положения, выводы и рекомендации достаточно обоснованными.

Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов подтверждается не только достаточным количеством клинических наблюдений, но также использованием современных методов исследования, адекватных цели и задачам; использованием сертифицированных реактивов и оборудования; применением современных и корректных методы обработки данных – Statistica 12 (Stat Soft, США) и MedCalc 19.3.0 (MedCalc Software bv, США), соответствующих дизайну исследования; отсутствием противоречивости полученных результатов и их сопоставимостью с результатами других авторов; публикацией результатов исследования в ведущих рецензируемых научных журналах.

Научная новизна результатов исследования

При раскрытии основных звеньев патогенеза ишемической болезни сердца с акцентом на роль иммунной системы, а также при оценке динамики изучаемых показателей на фоне реваскуляризации миокарда, в условиях грамотного подбора методов исследования, соискателем получены новые научные факты:

во-первых, у пациентов с ишемической болезнью сердца выявлены изменения в процессах ранней и поздней активации Т-лимфоцитов, содержании наивных Т-клеток и Т-клеток памяти, показано угнетение апоптоза Т-лимфоцитов и числа $CD4^{+}CD25^{+}Foxp3^{+}$ Т-регуляторных клеток, усиление цитотоксичности $CD3^{+}CD8^{+}$ Т-эффекторов, НК-клеток и активности В-лимфоцитов, дисбаланс в распознающей и презентирующей способности моноцитов, усиление микробицидного потенциала нейтрофилов, реализация цитокинового ответа по провоспалительному пути;

во-вторых, установлено, что данные изменения ассоциированы с дисфункцией эндотелия и повышенным тромботическим потенциалом плазмы крови, снижением приверженности к терапии и качеством жизни;

в-третьих, диссертантом показано, что у пациентов с более тяжелым течением коронарного атеросклероза в большей степени усилены ранняя активация Т-клеток и цитотоксическая активность $CD3^{+}CD8^{+}$ и $CD16^{+}$ - лимфоцитов, экспрессия CD289 моноцитами, преобладание Th1 варианта иммунного ответа, менее выраженная антимикробная активность нейтрофилов, более значимы эндотелиальная дисфункция и склонность к тромбообразованию;

в-четвертых, автором выявлены маркеры иммунного ответа, динамика которых влияет на развитие повторных событий в отдаленном периоде после реваскуляризации миокарда. Наиболее значимыми после проведения АКШ оказались: динамика количества моноцитов, экспрессирующих CD282 и CD289, угнетение апоптоза Т-лимфоцитов, повышенная микробицидная активность нейтрофилов и провоспалительный Th1 ответ в раннем периоде после реваскуляризации. На позднем послеоперационном этапе такими предикторами служили: повышенная рецепция моноцитами через TLR4 и TLR9, супрессия апоптоза Т-лимфоцитов и количества Treg., усиление межклеточной Т-В кооперации и цитотоксичности натуральных киллеров, доминирование Th17 варианта иммунного ответа. У пациентов, перенесших СКА, в отдаленном периоде риск повторных событий потенцировался активацией иммунокомпетентных клеток, угнетением апоптоза Т-лимфоцитов, усилением провоспалительного цитокинового ответа и дисфункцией эндотелия, наблюдаемых в ранние сроки после реваскуляризации. Маркерами позднего периода реваскуляризации, оказавшими существенное влияние на возникновение повторных событий, явились: супрессия апоптоза Т-лимфоцитов, активация Т-В клеточного взаимодействия и цитотоксических лимфоцитов, повышение микробицидной активности нейтрофилов, прогрессирование дисфункции эндотелия, превалирование вариантов иммунного ответа, опосредованных Th1 и Th17;

в-пятых, И.Ф. Шлык установлено, что наибольшее влияние на снижение бессобытийной выживаемости после реваскуляризации миокарда оказывают следующие клинико-иммунологические маркеры: количество $CD289^{+}$-моноцитов, уровень плазменного α-дефензина, сывороточное содержание ИФН-γ и АТокЛПНП (IgG), скорость роста фибринового сгустка;

и последнее, на основании определения значимых клинико-иммунологических маркеров, соискателем разработаны и внедрены в клиническую практику способы прогноза повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Полученные И.Ф. Шлык результаты, безусловно, имеют большое теоретическое и практическое значение. Проведенные исследования состояния иммунного ответа и его взаимосвязи с доказанными факторами патогенеза атеросклероза коронарных артерий позволяют констатировать у данной категории пациентов вовлеченность всех этапов иммунного реагирования, дезадаптацию врожденного и приобретенного иммунного ответа с развитием аутовоспаления и аутоиммунитета на окисленные ЛПНП. Выявленные изменения способствуют прогрессированию дисфункции эндотелия и инициируют тромбообразование, при этом отмечается снижение качества жизни. Кроме того, показаны различия у пациентов в зависимости от клинико-ангиографической тяжести коронарного атеросклероза.

Важное научно-практическое значение имеет концепция различия эффектов иммунного реагирования при развитии повторных событий на разных этапах послеоперационного периода в зависимости от варианта реваскуляризации миокарда. Так, у пациентов после АКШ как в раннем, так и в позднем послеоперационном периодах риск повторных событий ассоциирован с изменением экспрессии Toll-подобных рецепторов, супрессией апоптоза Т-лимфоцитов и иммунорегуляторных процессов, усилением Т-В клеточной кооперации и микробицидной активности нейтрофилов, реализацией провоспалительного цитокинового ответа. В то время, как у пациентов, перенесших СКА, на риск повторных событий влияет провоспалительный потенциал Th1 иммунного ответа, активация Т-В клеточного взаимодействия и цитотоксичности $CD3^{+}CD8^{+}$-лимфоцитов, супрессия апоптоза Т-лимфоцитов, прогрессирующая дисфункция эндотелия, активация микробицидной активности нейтрофилов, повышенное содержание ИЛ-17, индуцирующие протромботический потенциал плазмы крови.

Не менее важное значение для науки и практики имеет детекция наиболее значимых маркеров, влияющих на двухлетнюю бессобытийную выживаемость пациентов с ИБС после реваскуляризации, вне зависимости от его типа.

На основании полученных результатов разработаны способы прогноза повторных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от вида реваскуляризации миокарда, которые внедрены в работу Центра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО РостГМУ, МБУЗ ГБСМП г. Ростова-на-Дону, ГБУ РО «РОКБ», ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ростов-на-Дону. Основные положения диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры клинической иммунологии и аллергологии, кафедры хирургических болезней №2 ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ РФ.

Публикации по теме диссертации

По теме представленной диссертации опубликованы 17 статей, из которых 10 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, утвержденный Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, и 7 – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus и/или Web of Science, 5 патентов РФ на изобретение.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа И.Ф. Шлык написана в классическом стиле, изложена на 348 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы с изложением материалов и методов исследования, четырех глав с результатами собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Результаты исследований проиллюстрированы 117 таблицами и 97 рисунками, что значительно дополняет и облегчает восприятие описанных результатов. Список литературы представлен 135 источниками отечественных и 343 источниками иностранных авторов, что свидетельствует о тщательном изучении исследований других авторов в данной области.

Во «Введении» приведено обоснование актуальности и степени разработанности темы исследования, четко сформулированы его цель и задачи, методология исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, четко изложены основные положения выносимые на защиту.

В главе 1 представлен «Обзор литературы», который посвящен современным представлениям о роли иммунных механизмов в развитии и прогрессировании атеросклероза и ишемической болезни сердца, методах лечения.

Глава 2 посвящена описанию материалов и методов исследования. Раскрыты критерии включения и исключения для участников исследования. Представлен детальный дизайн исследования с определением необходимого объема выборок. Достаточно полно раскрыты все методы исследования, применяемые в работе.

В главах 3-5 представлены результаты собственного исследования, отражающие решение поставленных задач. Решение задач выполнялось в четыре этапа. *На первом этапе* автором проведено исследование иммунного статуса и других звеньев патогенеза атеросклероза у пациентов основной группы с ишемической болезнью сердца и сравнение полученных результатов с данными контрольной группы. Проведена рандомизация основной группы по степени тяжести поражения коронарного русла, что предопределило выбор хирургического лечения ишемической болезни сердца: аортокоронарное шунтирование или стентирование коронарных артерий. *На втором этапе* диссертантом проведен тщательный анализ

показателей врожденного и адаптивного иммунного ответа в различные сроки после хирургического лечения ИБС, а именно на 4-е-5-е сутки, 10-е-12-е сутки и через месяц после реваскуляризации. *На третьем этапе* проведено анкетирование участников исследования через 6 и 12 месяцев после хирургического лечения ИБС на предмет выявления жалоб, свидетельствующих о прогрессировании ИБС, контроль клинико-иммунологических показателей, маркеров дисфункции эндотелия, состояния гемостаза. *На четвертом этапе*, ретроспективном, пациенты обеих групп были рандомизированы в зависимости от наличия или отсутствия в группах повторных событий. В главе 6 проведено обсуждение полученных результатов, сравнение их с имеющимися данными литературы, формулирование предположений о выявленных закономерностях. Глава 7 полностью посвящена выявлению значимых клинико-иммунологических предикторов и их влиянию на двухлетнюю выживаемость после реваскуляризации миокарда, обоснованию практического применения, основанного на клинических примерах.

Выводы и практические рекомендации логичны и обоснованы полученными результатами. Автореферат соответствует основному содержанию диссертации. Содержание диссертации соответствует указанной специальности и теме исследования. Цели поставленные автором, в полной мере достигнуты.

В порядке дискуссии по оппонируемой диссертации хотелось задать несколько вопросов:

1. Чем обусловлен выбранный автором перечень цитокинов, определяемый в работе?
2. Что автору известно из литературных данных о вкладе в исследуемую проблему цитокинов, обладающих ангиогенной и ангиостатической активностью?
3. Проверена ли автором информативность предложенных биомаркеров на независимой выборке больных?

Среди недостатков рассматриваемой диссертации можно указать на некоторые опечатки и стилистически неудачные выражения, орфографические и пунктуационные ошибки, однако они не носят принципиальный характер и не снижают ценности диссертационного исследования в целом.

Заключение

Таким образом, 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 завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы – установление роли иммунной системы в патогенезе ишемической болезни сердца,

обусловленной атеросклерозом, а так же выявление наиболее значимых клинико-иммунологических маркеров в развития повторных кардиоваскулярных событий после проведения хирургического лечения ишемической болезни сердца и создание способов их прогноза, что имеет важное теоретическое и практическое значение для клинической иммунологии и практической медицины 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 31.01.2020г. №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.

Официальный оппонент:
академик РАН, доктор медицинских наук
(шифр специальности: 14.00.36 – аллергология
и иммунология), профессор, директор
ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии
имени Пастера, заведующий лабораторией
молекулярной иммунологии Тотолян Арег Артемович

Подпись д.м.н., профессора, академика РАН Тотоляна А.А. заверяю

Ученый секретарь ФБУН НИИ
эпидемиологии и микробиологии
имени Пастера, к.м.н. Трифонова Г.Ф.

«25» января 2021 г.

Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14;
телефон: +7 (812) 233-20-92, +7 (812) 233-08-56;
e-mail: pasteur@pasteurorg.ru, сайт: http://www.pasteurorg.ru