

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Маркеловой Елены Владимировны на диссертационную работу Шлык Ирины Федоровны «Роль иммунной системы в патогенезе ишемической болезни сердца и клинико-иммунологические предикторы эффективности реваскуляризации миокарда», на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Актуальность темы исследования

Диссертация Шлык Ирины Федоровны посвящена изучению роли дисрегуляции иммунного ответа в патогенезе ишемической болезни сердца, а именно раскрытию основных механизмов иммуногенеза и их значению в развитии и прогрессировании атеросклероза, как ведущего фактора развития ИБС, динамики маркерных показателей врожденного и адаптивного иммунитета, дисфункции эндотелия, гемостаза и качества жизни после проведения реваскуляризации миокарда. Актуальность исследования обусловлена тем, что ишемическая болезнь сердца сохраняет лидирующие позиции в структуре смертности, в том числе и среди трудоспособного населения, что влечет за собой весомый социально-экономический ущерб. Роль хронического персистирующего воспаления, как главенствующего фактора в развитии атеросклероза, в настоящий момент, не вызывает сомнения и опосредуется, прежде всего, влиянием окисленных липопротеинов низкой плотности. Однако, в литературе представлены противоречивые данные о влиянии антител к окисленным липопротеинам низкой плотности, характеризующих наличие аутоиммунных механизмов, и их влияние на прогрессирование атеросклероза у пациентов с ИБС, в том числе после реваскуляризации миокарда. Известны многие маркеры, характеризующие дисфункцию эндотелия, состояние системы гемостаза у

пациентов с ИБС, но, в то же время, недостаточно накоплено данных о взаимосвязи ведущих патогенетических процессов ИБС с различными показателями иммунного ответа. Имеющиеся данные в источниках современной литературы характеризуются избирательным изучением некоторых маркеров иммунного реагирования, без рассмотрения комплексного влияния на ведущие звенья патогенеза ИБС. Отсутствует также изучение показателей адаптивного и врожденного иммунного ответа в динамике после реваскуляризации миокарда и их влияние на риск повторных событий.

В связи с вышеизложенным, диссертация И.Ф. Шлык, в которой изучаются роль иммунной системы в патогенезе ишемической болезни сердца и клинико-имmunологические предикторы эффективности реваскуляризации миокарда, является актуальным и своевременным исследованием, имеющим несомненный научный и практический интерес.

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

Научные положения, выносимые автором на защиту, четко сформулированы, полностью обоснованы представленными в диссертации результатами, отражают наиболее значимые закономерности, установленные в ходе выполнения исследования. Автором были использованы грамотно подобранные современные методы исследования, адекватные цели и задачам исследования, а полученные результаты проанализированы с применением валидных методов статистического анализа, соответствующих задачам исследования. Выводы и практические рекомендации тщательно аргументированы и логично следуют из полученных автором результатов.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений, поскольку работа выполнена на большом экспериментальном материале с использованием таких современных методов исследования, как

проточная лазерная цитофлюориметрия, иммуноферментный анализ, тест тромбодинамики, а также ряда биохимических методик и современных методов статистической обработки данных – Statistica 12 (StatSoft, США) и MedCalc 19.3.0 (MedCalc Softwarebv, США).

Стоит отметить четкое планирование и грамотный дизайн исследования, тщательное описание и анализ полученных результатов, взаимосвязь поставленных целей, задач и выводов. Это позволит констатировать, что диссертация соответствует критерию внутреннего единства.

Научная новизна диссертационного исследования И.Ф. Шлык заключается в том, что в нем впервые у пациентов с ИБС выявлены изменения в различных звеньях иммунного ответа, а именно: в процессах ранней и поздней активации Т-лимфоцитов, содержании наивных Т-клеток и Т-клеток памяти, угнетения апоптоза Т-лимфоцитов и $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ -лимфоцитов, усиления цитотоксичности $CD3^+CD8^+$, НК-клеток и активности В-лимфоцитов, дисбаланс в распознающей и презентирующей способности моноцитов, усиление микробицидного потенциала нейтрофилов, реализация цитокинового ответа по провоспалительному пути. Автором также впервые проведена анализ ассоциативных связей изменений иммунного ответа с дисфункцией эндотелия и повышенным тромботическим потенциалом плазмы крови, снижением приверженности к терапии и качества жизни. Кроме того, диссидентом показано наличие отличительных особенностей иммунного реагирования у пациентов с различной степенью поражения коронарного русла. И.Ф. Шлык впервые описана динамика различных иммунологических показателей, маркеров дисфункции эндотелия, состояния гемостаза после проведения реваскуляризации миокарда и показано влияние выявленных изменений на развитие повторных событий в отдаленный период как после аортокоронарного шунтирования (АКШ), так и после стентирования коронарных артерий (СКА). Соискателем впервые проведен анализ влияния маркеров иммунного реагирования, дисфункции эндотелия и

состояния гемостаза на бессобытийную двухлетнюю выживаемость как в группе ИБС в целом, так и в группах с применением различных методов реваскуляризации, показавший наибольшее влияние на снижение выживаемости после реваскуляризации миокарда количества CD289⁺-моноцитов, уровня плазменного а-дефензина, содержания ИФН- γ и АТокЛПНП (IgG), скорости роста фибринового сгустка. Кроме того, на основании проведенного анализа, И.Ф. Шлык удалось разработать и внедрить в клиническую практику способы прогноза повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда.

Значимость для науки и практики полученных результатов

В своей работе И.Ф. Шлык показала, что у пациентов с ишемической болезнью сердца в процесс развития и прогрессирования атеросклероза вовлечены все стадии и механизмы иммунного реагирования, отмечена дисрегуляция врожденного и адаптивного иммунного ответа с развитием аутовоспаления и аутоиммунитета в ответ на окисленные ЛПНП. Данные изменения взаимосвязаны с прогрессированием дисфункции эндотелия и инициацией тромбообразования. Проведен сравнительный анализ полученных изменений в зависимости от клинико-ангиографической тяжести поражения коронарного русла.

Несомненную теоретическую и практическую значимость имеют данные, полученные при оценке динамики различных иммунологических показателей в ранние и поздние сроки после проведения 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, риском повторных событий ассоциированы:

привоспалительный потенциал Th1 иммунного ответа, активация Т-В клеточного взаимодействия и цитотоксичности CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов, супрессии апоптоза Т-лимфоцитов, прогрессирующая дисфункции эндотелия, активация микробицидной активности нейтрофилов и повышенного содержания ИЛ-17, индуцирующих протромботический потенциал плазмы крови.

Установленная диссидентом связь наиболее значимых клинико-иммунологических показателей с риском развития повторных событий у пациентов с ИБС после проведения реваскуляризации миокарда позволяет более детально подходить к стратификации риска у данной категории пациентов и оптимизировать тактику их ведения. Данный факт подтверждается внедрением результатов научного исследования 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.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 348 страницах работы и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, четырех глав с результатами собственных исследований, обсуждения результатов. Завершают текст выводы, практические рекомендации и список литературных источников. Диссертационная работа хорошо структурирована и проиллюстрирована 117 таблицами и 97 рисунками. Иллюстративный материал значительно дополняет и облегчает восприятие описанных результатов. Список цитируемой литературы представлен 135 отечественными и 343 иностранными работами.

В разделе «Введение» автор обосновывает актуальность и степень разработанности темы исследования, четко формулирует цель и ставит задачи, описывает методологию, четко формулирует положения, выносимые

на защиту, теоретическую и практическую значимость полученных результатов.

Глава 1 «Современные представления о роли иммунной защиты в развитии и прогрессировании атеросклероза и ишемической болезни сердца, методы лечения (обзор литературы)» содержит исчерпывающие сведения об изучаемой проблеме. Автор на высоком научном уровне излагает современное понимание роли дисрегуляции иммунной системы в развитии и прогрессировании атеросклероза и ишемической болезни сердца, различных стратегиях лечения ИБС, стратификации риска повторных событий после реваскуляризации миокарда.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» содержит описание дизайна, методологии, материалов и методов исследования. Приведены критерии включения и исключения для участников исследования, что повышает качество работы. Представлен детальный дизайн исследования с определением необходимого объема выборок. В достаточном объеме раскрыты все методы исследования, применяемые в данной работе.

Главы 3-5 раскрывают результаты собственных исследований. В главе 3 «Характеристика особенностей иммунного ответа, дисфункции эндотелия, гемостаза и качества жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца» приведены данные сопоставительного анализа показателей иммунного ответа, дисфункции эндотелия, состояния гемостаза и качества жизни у пациентов общей группы с ИБС и здоровыми донорами, проанализированы изучаемые показатели в группах пациентов аортокоронарного шунтирования и стентирования коронарных артерий. Глава 4 «Особенности формирования иммунного ответа у пациентов перенесших аортокоронарное шунтирование в различные сроки послеоперационного периода» полностью посвящена изучению показателей, представляющих научный интерес, у пациентов после проведения аортокоронарного шунтирования в различные сроки послеоперационного периода. Глава 5 «Особенности формирования иммунного ответа у пациентов перенесших стентирование коронарных

артерий в различные сроки послеоперационного периода» отражает анализ исследуемых маркеров у пациентов, которым выполнено стентирование коронарных артерий.

Глава 6 «Обсуждение полученных результатов» посвящена обсуждению полученных результатов, сравнению их с имеющимися данными литературы, формулированию предположений о выявленных закономерностях и их обоснование на основании корреляционного анализа и ассоциативных связей.

В главе 7 «Клинико-иммунологические предикторы повторных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца перенесших реваскуляризацию миокарда и их практическое применение» соискатель, основываясь на полученные результаты, проводит оценку влияния значимых клинико-иммунологических показателей на двухлетнюю выживаемость пациентов с ИБС после реваскуляризации миокарда, приводит клинические примеры, демонстрирующие практическую значимость разработанных методов прогноза.

В завершении работы представлены выводы и практические рекомендации.

Автореферат диссертации полностью соответствует ее содержанию.

Результаты диссертационного исследования отражены в 17 статьях, в том числе – 10 опубликованы 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, 3 патентах РФ на изобретение. Кроме того, результаты, полученные при выполнении исследования, были также обсуждены на различных всероссийских и международных конгрессах и конференциях.

Замечаний по содержанию и оформлению работы нет. В порядке дискуссии хотелось бы получить ответ на следующие вопросы:

1. С чем связана кратность и временные интервалы контроля иммунологических показателей после реваскуляризации миокарда?
2. Почему, по вашему мнению, отмечается столь значимое повышение содержание моноцитов, экспрессирующих TLR 9, в группе пациентов с ИБС?
3. Почему не оценивалась тромбодинамика в первый месяц после реваскуляризации миокарда?
4. В чем автор видит перспективы своего научного направления?

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 законченной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных диссертантом исследований, осуществлено решение актуальной научной проблемы – выявление закономерностей иммунного ответа и роли дисрегуляции иммунной системы в различных патогенетических механизмах ишемической болезни сердца, обусловленной атеросклерозом, а так же выявление наиболее значимых клинико-иммунологических предикторов в развитии повторных неблагоприятных событий после проведения реваскуляризации миокарда, разработка способов их прогнозирования, что имеет важное теоретическое и практическое значение для клинической иммунологии и практического здравоохранения 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/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 нормальной
и патологической физиологии
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук
(14.03.09 – Клиническая иммунология,
аллергология; 14.00.43 – Пульмонология),
профессор Маркелова Елена Владимировна
e-mail: markev2010@mail.ru
Тел.: 89147078559

Маркелов
28 » января 2021 г.

Подпись доктора медицинских наук
профессора, Е.В. Маркеловой заверяю
Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор



Просекова
Е.В. Просекова

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

Адрес: 690002, Россия, Приморский край, г. Владивосток, проспект Острякова, 2. Телефон: 8(423)2450700 E-mail: tgmu.nauka@mail.ru Сайт: <http://tgmu.ru>