

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической иммунологии и аллергологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Сизякиной Людмилы Петровны на диссертационную работу Гаврилюк Евгении Викторовны «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

Эссенциальная артериальная гипертония остается наиболее важным изменяемым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний не только в Российской Федерации. В настоящее время пациентам с эссенциальной артериальной гипертонией во всем мире назначают различные классы антигипертензивных препаратов и их комбинации, однако, несмотря на их доступность, лечение эссенциальной артериальной гипертонии остается пока еще не решенной проблемой.

Неоспоримым среди клинических иммунологов и кардиологов является факт, что воспаление играет ключевую роль в развитии и поддержании эссенциальной артериальной гипертонии. При этом за последнее десятилетие было сделано несколько новых открытий, которые продвинули эту область на совершенно новый уровень понимания патогенеза эссенциальной артериальной гипертонии, а именно: активацию врожденного звена иммунной системы, играющую инициирующую роль в патогенезе эссенциальной артериальной гипертонии; выработку цитокинов инфламмасомой, что приводит к дисфункции органов-мишеней и др.

Поэтому остается потребность в продолжении экспериментальных, и особенно клинических исследований с целью поиска дополнительных

фармакологических точек приложения для более эффективного контроля и лечения эссенциальной артериальной гипертонии в дополнение к традиционной антигипертензивной фармакотерапии.

Все это говорит об актуальности и значимости рецензируемой работы, посвященной установлению взаимосвязи нарушений в системе врожденного иммунитета с формированием поражений органов-мишеней и эффективностью антигипертензивной терапии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией с целью разработки эффективных профильных способов их фармакологической коррекции.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Гаврилюк Евгении Викторовны «Нарушения в системе врожденного иммунитета у больных эссенциальной артериальной гипертонией; подходы к фармакологической коррекции» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (утверждена решением экспертного совета по терапевтическим специальностям, номер государственной регистрации ААА-А18-118040590083-5) и представляет собой исследование закономерностей нарушений в системе врожденного звена иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от характера поражения органов-мишеней, а также возможности разработки патогенетически обоснованных методов коррекции выявленных изменений.

Достоверность и новизна исследования и полученных результатов

Полученные Е.В. Гаврилюк результаты обладают несомненной научной новизной. Доказано, что у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2–3 степени и субклиническим атеросклеротическим поражением сосудов более выраженные изменения представительности

цитокинового спектра, тогда как у пациентов с хронической болезнью почек I–III стадий и/или микроальбуминурией более выраженные изменения изученных показателей системы комплемента, оксидантного статуса и функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови. Важным оказался установленный факт большего количества взаимосвязей между изученными лабораторными параметрами при эссенциальной артериальной гипертонии и субклиническом поражении почек (хроническая болезнь почек I–III стадия и/или микроальбуминурия), чем при поражении сердца (гипертрофия миокарда левого желудочка) и сосудов (атеросклеротическое поражение), что свидетельствует о большей дезадаптации механизмов поддержания иммунного и метаболического гомеостаза у данной категории пациентов. Новые данные об изменениях врожденного звена иммунитета при эссенциальной артериальной гипертонии стали основой применения автором в выполненной работе эффективных способов иммунокоррекции.

Кроме этого, доказана перспектива использования показателей врожденного звена иммунитета (ФНО- α , неоптерин, ИЛ-2, С_{3a}-компонент системы комплемента и НСТ-тест спонтанный нейтрофилов) для оценки эффективности комплексного лечения эссенциальной артериальной гипертонии с субклиническим поражением органов-мишеней.

О достоверности результатов работы свидетельствует использование современных методов лабораторного исследования, которые характеризуются высокой чувствительностью и объективностью. Полученные результаты обработаны с применением современных методов статистики, что позволило установить не только достоверные корреляционные взаимодействия показателей клинического статуса с лабораторными иммунными и метаболическими параметрами, но и взаимосвязи лабораторных иммунных и метаболических параметров в зависимости от характера и степени поражения органов-мишеней при данной нозологии.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Полученные Е.В. Гаврилюк в диссертационной работе результаты расширяют текущие представления об иммунопатогенезе эссенциальной артериальной гипертонии, являющиеся основой для направленного поиска эффективных способов иммунореабилитации, причем перспективным в этом отношении является добавление к антигипертензивной фармакотерапии средств с антиоксидантным и иммуномодулирующим действием.

Для практической медицины особый интерес представляют разработанные автором эффективные методы медикаментозного лечения пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней: пациентам с эссенциальной артериальной гипертонией 2–3 степени и гипертрофией миокарда левого желудочка или бессимптомным атеросклерозом целесообразно назначать периндоприл, амлодипин и этилметилгидроксиридина сукцината, тогда как пациентам с эссенциальной артериальной гипертонией 2–3 степени и хронической болезнью почек I–III стадий и/или микроальмуминурией – лозартан, гидрохлоротиазид и этилметилгидроксиридина сукцината (новизна методологии подтверждена 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). Дополнительно выявлены фармакодинамические биомаркеры для проведения персонализированной фармакотерапии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней.

Научно-практическая ценность диссертационной работы Е.В. Гаврилюк определяется возможностью использования полученных результатов в учебном процессе медицинских вузов при обучении студентов и врачей различных специальностей.

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

Диссертационная работа Гаврилюк Е.В. выполнена с использованием комплексного подхода к изучению иммунного и метаболического статуса, лабораторной и клинической эффективности различных комбинаций антигипертензивных препаратов как отдельно, так и в сочетании с цитопротектором и современных иммунологических, биохимических, статистических методов исследования.

Сформулированная Гаврилюк Е.В. цель исследования достигнута решением соответствующих задач, которые в полной мере отражены в выводах, основывающихся на обширном фактическом материале.

Основные положения, выносимые автором на защиту, четко сформулированы, отражают наиболее значимые установленные теоретические закономерности, достоверно подтвержденные проведёнными исследованиями. Логичными и обоснованными представляются выводы и практические рекомендации работы, полученные на обширном клиническом материале. Все это в полной мере согласуется с современными научно-практическими данными и представлениями по исследуемой автором тематике.

Указанные обстоятельства позволяют считать представленные в диссертационной работе Гаврилюк Е.В. научные положения, выводы и рекомендации достаточно обоснованными.

Личный вклад автора

Основываясь на анализе работы, методологии и дизайне клинических исследований и детальной их проработки, можно заключить, что работа выполнена автором самостоятельно: от составления плана и дизайна исследования, широкого и всестороннего анализа отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации до обследования и лечения пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2-3 степени, забора биологического материала, анализа лабораторных иммунологических

и биохимических показателей, проведения и оценки клинико-инструментальных показателей. Диссертантом самостоятельно выполнялись анализ и обобщение результатов, сопоставленных с литературными данными последних лет, составление таблиц и графиков, написание статей и диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации

Полученные результаты работы с целью расширения знаний студентов о роли врожденного звена иммунитета в условиях эссенциальной артериальной гипертонии вошли в учебные рабочие программы и используются в лекционных курсах и на практических занятиях ряда кафедр Курского государственного медицинского университета и Белгородского государственного национального исследовательского университета.

Разработанные автором способы иммунокоррекции используются в работе профильных отделений стационаров Курской и Белгородской областей.

Полнота изложения материалов в опубликованных работах

По материалам диссертации опубликовано 54 работы, из них 17 оригинальных статей и 6 тезисов входят в перечень Высшей аттестационной комиссии, 6 статей в изданиях, индексируемых в международных научометрических базах данных (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), два патента на изобретение, монография, в которых содержится полный объем информации, касающейся темы диссертации. Материалы диссертации были широко представлены на международных и российских конференциях и конгрессах.

Содержание диссертации и ее завершенность

Диссертационная работа Гаврилюк Евгении Викторовны имеет традиционное строение: изложена на 260 страницах машинописного текста, иллюстрирована 61 таблицей и 19 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения

результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 100 отечественных и 286 иностранных источников.

Во введении четко сформулирована цель и задачи для ее реализации, даны научная новизна и практическая значимость, конкретно охарактеризовано личное участие Евгении Викторовны в выполненной диссертации. Автор провела глубокий анализ отечественной и зарубежной литературы последних 5-8 лет. Ею проведено обследование пациентов с изучаемой патологией, проанализированы основные клинические характеристики, лабораторные иммунные (функционально-метаболическая активность нейтрофилов, концентрация цитокинов и компонентов системы комплемента в периферической крови) и метаболические показатели, проведена статистическая обработка полученного материала и обобщены результаты научной работы.

В обзоре литературы представлены современные патофизиологические и патохимические основы возникновения и развития эссенциальной артериальной гипертонии, участие иммунных механизмов врожденного и адаптивного звеньев иммунитета в патогенезе данного заболевания, даны современные представления по комплексной фармакологической коррекции выявленных нарушений.

Степень достоверности результатов исследований подтверждается в главе «Материал и методы исследования», где диссидентка использует современные методы клинического и лабораторного мониторинга, адекватные поставленным целям и задачам. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. В работе также использованы современные методы сбора и обработки исходной информации с применением пакета современных компьютерных программ. Полученные результаты согласуются с данными литературы по исследуемой тематике.

В разделе «Результаты собственных исследований» в главах 3.1-3.8 в логической последовательности приводятся результаты оценки изменений

иммунных и метаболических показателей при эссенциальной артериальной гипертонии в зависимости от стадии и степени заболевания, а также характере поражения органов-мишеней. Автор приходит к выводу о необходимости подробного изучения состояния врожденного звена иммунитета, в первую очередь, у пациентов с субклиническим поражением органов-мишеней, чему посвящены 3.2-3.8 главы работы. Автором оценивается состояние показателей врожденного иммунитета и метаболического статуса у больных эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от степени гипертензии и поражения органов мишеней – гипертрофии миокарда левого желудочка, субклинического атеросклеротического поражения центральных и периферических сосудов и поражения почек. В главах 3.5-3.7 автор оценивает лабораторную и клиническую эффективность использования комплексной антигипертензивной фармакотерапии как отдельно, так и в сочетании с цитопротектором – этилметилгидроксиридина сукцинат. Особый интерес вызывает подглава 3.8, в которой автор делает попытку разработки персонализированного подхода к выбору фармакологической коррекции параметров врожденного иммунитета при эссенциальной артериальной гипертонии, что (крайне) актуально в свете современного развития здравоохранения не только в нашей стране, но и за рубежом.

Заключение в работе последовательно, логически опираясь на отечественные и зарубежные источники, посвященные данному заболеванию, и объясняет полученные результаты. Кроме этого, в этом разделе приводятся перспективы по дальнейшей разработке и продолжению темы.

Завершают работу выводы, отражающие основные результаты диссертационного исследования, а также практические рекомендации, которые сформулированы лаконично и понятно.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

В целом диссертационная работа Е.В. Гаврилюк представляет собой рационально спланированное научное исследование, выполненное с применением современных и адекватных методов исследования, имеет логическую структуру и выполнена на высоком научном и методическом уровне. Поставленные автором цель и задачи четко сформулированы, корректны, соответствуют объему проведенных исследований и в полной мере достигнуты. Объем выборки для адекватного статистического анализа достаточен. Все лабораторные исследования проведены на сертифицированном оборудовании. Выводы диссертации основаны на достаточном фактическом клиническом материале, обоснованы и отражают результаты исследования. Диссертация не содержит некорректных заимствований без ссылок на авторов, прошла апробацию, основные результаты доложены и обсуждены на конференциях различного уровня. В целом содержание работы соответствует указанной специальности и теме исследования.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Некоторые опечатки и стилистически неудачные выражения не носят принципиального характера и не снижают положительной оценки диссертационной работы. При ознакомлении с диссертацией возникли некоторые вопросы, на которые хотелось бы получить ответы от диссертанта:

1. Почему в своей работе Вы рассматривали только систему врожденного иммунитета, оторвав ее от всей иммунной системы в целом? Даже если Вы использовали только врожденный иммунитет, чем определяется такой набор методов?

2. Вы подробно изучили показатели врожденного звена иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонии, а также состояние оксидантного статуса у данной категории пациентов, Вами были установлены взаимосвязи между изменяемыми показателями на фоне

лечения и в зависимости от пораженных органов-мишеней и хочется спросить: что, на Ваш взгляд, является первичным в патогенезе поражения органов-мишеней при эссенциальной артериальной гипертонии: нарушения в системе врожденного иммунитета или оксидантный статус?

3. Какова схема использования цитопротектора, и в чем заключается механизм его действия?

4. Ваша работа является одной из немногих клинических работ, которая посвящена оценке роли иммунитета при эссенциальной артериальной гипертонии: какое, в первую очередь, практическое применение имеют полученные Вами результаты уже сейчас или в ближайшем будущем для первичного звена медицинской помощи населению?

Однако следует отметить, что указанные выше вопросы не принципиальны и не снижают высокого уровня диссертационной работы Е.В. Гаврилюк, которая является законченным самостоятельным научно-квалификационным трудом.

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 законченным и самостоятельным научно-квалификационным трудом на актуальную тему, в котором на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема в области клинической иммунологии и аллергологии – установление закономерностей нарушений в системе врожденного иммунитета у больных с эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от пораженных органов-мишеней с разработкой патогенетически обоснованных подходов к их фармакологической коррекции.

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 докторским диссертациям, а ее автор, Гаврилюк Евгения Викторовна, достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология)

Подпись Сизякиной Л.П. заверяю:
Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РосГМУ Минздрава России,
д.м.н., доцент

Людмила Петровна Сизякина

«06 02 2021г.



Н.Г. Сапронова

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России). 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29. Телефон: + 7 (863) 250-42-00. Официальный сайт: www.rostgmu.ru. E-mail: okt@rostgmu.ru