



«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава
России доктор медицинских наук,
профессор

В.А. Лазаренко

2020 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация Гаврилюк Евгении Викторовны на тему «Нарушения в системе врожденного иммунитета у больных эссенциальной артериальной гипертонией; подходы к фармакологической коррекции» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология выполнена на кафедре внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России.

Гаврилюк Евгения Викторовна, 1983 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила в 2006 году ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «Лечебное дело».

В 2009 г. в диссертационном совете Д 208.039.01, созданном на базе Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских

наук по специальностям 14.00.36 – аллергология и иммунология и 14.00.06 – кардиология на тему: «Влияние кардиопротективной терапии на состояние иммунного статуса у больных инфарктом миокарда».

В период подготовки диссертации Гаврилюк Евгения Викторовна работала ассистентом, а затем доцентом кафедры внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России.

В настоящее время Гаврилюк Евгения Викторовна работает доцентом кафедры внутренних болезней ФПО ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России.

Научные консультанты: Евсегнеева Ирина Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, профессор кафедры.

Михин Вадим Петрович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней №2, заведующий кафедрой.

Тема диссертационного исследования была утверждена в редакции: «Роль иммунных нарушений в формировании поражений органов мишени и способы их фармакологической коррекции у больных артериальной гипертонией» на заседании Ученого совета ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, протокол № 7 от 12 марта 2018 г.

Название темы диссертации в окончательной редакции было утверждено на заседании Ученого совета ФГБОУ ВО Курский государственный

медицинский университет Минздрава России, протокол № 1 от 14 сентября 2020 г.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Нарушения в системе врожденного иммунитета у больных эссенциальной артериальной гипертонией; подходы к фармакологической коррекции», представленного на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, принято следующее заключение:

Актуальность темы диссертационного исследования

Артериальная гипертония поражает 1/3 населения развитых стран и более 1 млрд. людей на всей планете, является основным фактором риска развития инсульта, инфаркта миокарда, почечной и сердечной недостаточности и, следовательно, огромным бременем для системы здравоохранения не только нашей страны, но и всего мира. Несмотря на распространенность этого заболевания, этиология большинства случаев артериальной гипертонии у взрослых, и в первую очередь эссенциальной артериальной гипертонии, остается неизвестной.

Артериальная гипертония сопровождается развитием воспаления, которое включает в себя трансмиграцию и накопление первоначально клеток врожденного, а позднее и клеток адаптивного иммунитета в интерстиции пораженных тканей, где они синтезируют цитокины, способствуют окислительному стрессу, эндотелиальной дисфункции, ремоделированию сосудов сужением просвета и фиброзу, повышению жесткости артериол, а это ведет к повышению общего сосудистого сопротивления и устойчивому повышению цифр артериального давления.

Активация врожденного иммунитета вызывает увеличение продукции активных форм кислорода, повреждению и развитию фиброза в почках, что приводит к развитию и прогрессированию хронической болезни почек, тогда

как сочетание эндотелиальной и почечной дисфункции, вызванной медиаторами воспаления, усугубляет течение артериальной гипертонии и вызывает необратимые изменения в ткани органов-мишеней, увеличивая риски развития сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время прилагаются усилия для достижения пороговых значений артериального давления при лечении эссенциальной артериальной гипертонии, но основной целью терапии больных с эссенциальной артериальной гипертонией в скором времени может стать предотвращение развития воспаления.

Поэтому установление взаимосвязи нарушений в системе врожденного иммунитета с формированием поражений органов-мишеней и эффективностью антигипертензивной терапии и разработка патогенетически обоснованных и персонализированных подходов к назначению фармакотерапии иммунных нарушений у больных эссенциальной артериальной гипертонией является одной из важных проблем и задач современной медицины вообще, а клинической иммунологии в частности.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, утверждена решением экспертного совета по терапевтическим специальностям (номер государственной регистрации AAAA-A18-118040590083-5).

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Соискателю после самостоятельно проведенного анализа современных отечественных и зарубежных источников литературы принадлежит главная роль в выборе и формулировке темы диссертационного исследования. Роль автора в работе является определяющей и заключается в личном постоянном участии на всех этапах проводимой работы: в определении и формулировке цели и задач исследования, теоретической и клинико-инструментальной реализации, написании статей по материалам диссертационного исследования, презентации и обсуждении полученных результатов на научных конференциях и симпозиумах. Автором проведено не только обследование больных с

диагнозом эссенциальная артериальная гипертония, но и назначение комбинаций антигипертензивных препаратов и дополнительно цитопротектора, проведение и оценка лабораторных иммунных и метаболических показателей, результатов инструментальных методов обследования, аналитическая и статистическая обработка материала, научное обоснование, интерпретация полученных результатов, апробирование и внедрение их в практическую работу в профильных отделениях. Личный вклад автора составляет 85-90%.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Научные и практические положения и выводы диссертационной работы обоснованы применением современных методов оценки иммунных и метаболических нарушений и клинического состояния пациентов, статистической обработкой полученных результатов с использованием широкого спектра современных компьютерных программ и приложений, адекватных поставленным цели и задачам. Все вышеперечисленное позволило автору сформулировать объективные выводы, которые определены высокой точностью результатов, обосновать важную научную и практическую значимость работы. Полученные результаты согласуются с существующими ранее отрывчатыми данными отечественной и зарубежной литературы по исследуемой в диссертационном исследовании теме.

Научная новизна результатов проведенных исследований

Автором впервые установлены нарушения показателей, отражающих состояние врожденного иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией II стадии 2 и 3 степеней в зависимости от пораженного органа-мишени: сердце, сосуды или почки.

Определены корреляционные взаимосвязи лабораторных показателей врожденного иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от стадии заболевания, степени артериальной гипертензии и характера поражения органов-мишеней.

В клинических наблюдениях получены совершенно новые данные об иммунопатогенезе поражений органов-мишеней при прогрессировании

артериальной гипертонии, что является предпосылкой для направленного поиска эффективных способов иммунокоррекции.

Приведены аргументы в пользу сочетанного применения цитопротектора и антигипертензивной фармакотерапии как средства повышения эффективности лечения больных с эссенциальной артериальной гипертонией.

Практическая значимость проведенных исследований

Определена перспектива использования показателей врожденного иммунитета для оценки эффективности комплексного лечения эссенциальной артериальной гипертонии в зависимости от характера поражения органов-мишенией. Установлены показатели иммунного статуса в системе врожденного иммунитета для создания в перспективе персонализированной фармакотерапии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонии в зависимости от характера поражения органа-мишени.

Разработаны эффективные методы фармакологической коррекции иммунных нарушений при эссенциальной артериальной гипертонии и субклиническом поражении органов-мишений (сердца, сосудов, почек) с применением комбинаций антигипертензивных препаратов и цитопротектора (этилметилгидроксиридина сукцинат).

Ценность научных работ соискателя ученой степени

Автором доказана, что по степени коррекции лабораторных показателей врожденного иммунитета при эссенциальной артериальной гипертонии более эффективно антигипертензивная терапия в сочетании с этилметилгидроксиридина сукцинатом. Ценность научных работ соискателя подтверждена зарегистрированными 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.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Результаты проведенных клинических исследований успешно внедрены в работу профильных отделений БМУ «Курская областная клиническая

больница» и ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». Результаты клинического исследования активно используются в учебном процессе кафедр ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России и ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Этическая экспертиза научного исследования

Научное исследование было выполнено под контролем регионального этического комитета при Курском государственном медицинском университете (протокол №2 от 9 февраля 2018 г.).

Научная специальность, которой соответствует диссертация

Выполненная научная работа соответствуют паспорту специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология» и посвящена изучению иммунитета и его нарушений, а также созданию методов диагностики, профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями в системе врожденного иммунитета. Областью исследования явилась разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики иммунопатологических процессов.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 54 работы, в том числе 17 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (из них 6 статей в научных изданиях, индексируемом Scopus, WoS и др.), 1 монографии, 26 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 3 зарубежных конференции). Статьи в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

- 1) Gavriluk, E.V. Immune changes at patients with primary arterial hypertension / E.V. Gavriluk, A.I. Konoplya // Research journal of pharmaceutical, biological and chemical sciences. – 2014. – 5(4). – P. 1667-1670.
 - 2) Гаврилюк, Е.В. Фармакологическая коррекция иммунных нарушений у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией II стадии / Е.В. Гаврилюк // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9 (18), № 2 (1). – С. 11–13.
 - 3) Гаврилюк, Е.В. Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертонии / Е.В. Гаврилюк, А.И. Конопля, А.В. Караполов // Иммунология. – 2016. – Т.37, №1. – С. 29-35.
 - 4) Иммунные нарушения и артериальное давление у пациентов с артериальной гипертонией / Е.В. Гаврилюк, А.И. Конопля, В.П. Михин, Ю.В. Прокофьева, Л.Н. Серикова // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т.13(22), №2. – С. 736-738.
 - 5) Gavrilouk, E.V. Antihypertensive pharmacotherapy in correcting the indicators of innate immunity in patients with essential arterial hypertension / E.V. Gavrilouk, I.V. Evsegneeva, V.P. Mikhin // Research results in pharmacology. – 2020. – Vol. 6, Iss. 4. – P. 13–18.
 - 6) Оценка изменений концентраций цитокинов и активности нейтрофилов у больных эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от пораженных органов-мишеней на фоне антигипертензивной терапии / Е.В. Гаврилюк, И.В. Евсегнеева, В.П. Михин, А.Ю. Нуртазина // Иммунология. – 2020. – Т. 41, № 5. – С. 441-447.
- Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:
- 1) Иммунометаболические нарушения при гипертонической болезни различной степени тяжести / Е.В. Гаврилюк, К.А. Пёхова, В.П. Михин, А.И. Конопля // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, №1. – С. 172-174.

- 2) Эффективность стандартной фармакотерапии в условиях гипертонической болезни различной степени тяжести / Е.В. Гаврилюк, К.А. Пёхова, Н.А. Быстрова, Ю.И. Суслова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №6; URL: <http://www.science-education.ru/106-7828>
- 3) Структурно-функциональные свойства эритроцитов в условиях гипертонической болезни и способы их фармакологической коррекции / Е.В. Гаврилюк, Ю.И. Суслова, К.А. Пёхова, Н.А. Быстрова // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2012. – № 22 (141). Выпуск 20/1. – С. 91-94.
- 4) Фармакологическая коррекция метаболических нарушений при гипертонической болезни / Е.В. Гаврилюк, Ю.И. Суслова, Н.А. Быстрова и др. // Фундаментальные исследования. – 2013. - №9. – С. 821-824.
- 5) Иммунокорrigирующая эффективность мексикора и галавита при лечении гипертонической болезни / Е.В. Гаврилюк, В.П. Михин, Н.А. Быстрова, Ю.И. Суслова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т. 12, №4. – С. 1149-1152.
- 6) Иммунометаболические нарушения при хронической ишемии мозга / А. И. Конопля, А. А. Шульгинова, Е. Ю. Воронина, Е. В. Гаврилюк // Ученые записки Орлов. гос. ун-та. Сер. Естеств., техн. и мед. науки. – 2014. – № 7 (63). – С. 295.
- 7) Гаврилюк, Е.В. Фармакотерапия иммунных нарушений у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией / Е.В. Гаврилюк // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2015. – № 10 (207). Выпуск 30. – С. 51-55.
- 8) Коррекция метаболических нарушений у больных дисциркуляторной энцефалопатией / А. А. Шульгинова, А. И. Конопля, В. Б. Ласков, Е. Ю. Воронина, Е. В. Гаврилюк // Фундаментальные исследования. – 2015. – №1. – С. 1717–1721.
- 9) Структурно-функциональные свойства мембранных эритроцитов и взаимосвязь с уровнем артериального давления у пациентов с артериальной

гипертонией / Е.В. Гаврилюк, Ю.В. Прокофьева, А.И. Конопля, Л.Н. Серикова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28421>

10) Цитокиновое звено и система комплемента у больных артериальной гипертонией и взаимосвязь с поражением органов-мишеней / Михин В.П., Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Аникин В.В. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2018. – № 4. – С. 5-12.

11) Михин, В.П. Врожденный иммунитет у больных эссенциальной артериальной гипертонией и эффективность антигипертензивной фармакотерапии / В.П. Михин, Е.В. Гаврилюк, И.В. Евсегнеева // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2020. – № 2. – С. 27-33.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены I Всероссийской конференции молодых ученых, организованной ВГМА им. Н.Н. Бурденко и КГМУ (Воронеж, 2007), 72, 76, 77 и 82 итоговой межвузовской конференции студентов и молодых ученых «Молодежная наука и современность» (Курск, 2006, 2011, 2012, 2017), Межрегиональной научно-практической конференции «Реальная профилактика как основа современного практического здравоохранения» (Курск, 2010), Третьей международной дистанционной научной конференции «Иновации в медицине» (Курск, 2010), VIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2011), Всероссийском научно-практическом форуме «Профилактическая кардиология 2011» (Москва, 2011), Международном форуме «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (Казань, 2014), III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины и фармации» (Орел, 2014), XXI Всемирном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Сингапур, 2015), XXV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2015), XV Всероссийском научном форуме с международным участием им. академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге»

(Санкт-Петербург, 2015), II и III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии» (Курск, 2016), Российском Национальном конгрессе кардиологов «Кардиология 2016: вызовы и пути решения» (Москва, 2016), XXII Всемирном конгрессе по клинической патологии и реабилитологии в медицине (Дубай, 2016), XXIV Всемирном конгрессе по клинической медицине и иммунореабилитации (Дубай, 2018), Национальной конференции «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (Москва, 2019), объединённом иммунологическом форуме – 2019 (Новосибирск, 2019).

Диссертация соответствует требованиям пунктам 9-14 Положения о присуждениях ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включённым в диссертацию.

Диссертационная работа Гаврилюк Евгении Викторовны «Нарушения в системе врожденного иммунитета у больных эссенциальной артериальной гипертонией; подходы к фармакологической коррекции» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Заключение принято на совместном заседании кафедр внутренних болезней №2, внутренних болезней ФПО, фармакологии, микробиологии, вирусологии, иммунологии, клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Присутствовало на заседании 25 человек.

Результаты голосования: «за» – 25 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол №4 от 2 октября 2020 г.

Председатель:
заведующая кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

Г.С. Маль

Подпись д.м.н., профессора Г.С. Маль заведующего кафедрой фармакологии

«05» октября 2020 г.

ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,
профессор кафедры микробиологии,
вирусологии, иммунологии, д.б.н., доцент

O.М О.А. Медведева



Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса,
Тел: +7(4712) 58-81-41
Факс: +7(4712) 56-73-99, 58-81-37
<https://kurskmed.com>
e-mail: kuriskmed@mail.ru