

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор по научной работе  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России  
доктор биологических наук,  
профессор РАН   
Л.В. Ребриков  
«  » 2021 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
на диссертационную работу Гаврилюк Евгении Викторовны  
на тему «Нарушения в системе врожденного иммунитета у больных эссенциальной артериальной гипертонией; подходы к фармакологической коррекции», представленную к защите в диссертационном совете ДСУ 208.001.08 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология**

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Открытие важной роли иммунных механизмов в патогенезе эссенциальной артериальной гипертонии предполагает новые потенциально модифицируемые факторы и фармакотерапевтические точки приложения, влияющие на прогноз и исход поражения органов-мишеней, являющихся первопричиной множества осложнений артериальной гипертонии.

Продолжение исследований этих механизмов может привести к новому пониманию роли иммунного статуса и воспаления, а также предполагает выявление новых клеточных мишенией, которые необходимо использовать для разработки более эффективных антигипертензивных методов лечения. Сосредоточение внимания на активации врожденного звена иммунной системы при эссенциальной артериальной гипертонии может дать новое понимание механизмов поражения органов-мишений при данной нозологии и должно быть продолжено в многоцентровых клинических исследованиях.

Все это подтверждает своевременность, важность и актуальность выбранной автором темы диссертационного исследования не только для клинической иммунологии, но и для других смежных специальностей: кардиологии, терапии, нефрологии и др.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, утверждена решением экспертного совета по терапевтическим специальностям, о чем свидетельствует имеющийся номер государственной регистрации диссертации (АААА-А18-118040590083-5).

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Интересными и новыми являются полученные автором данные о нарушениях врожденного звена иммунитета и их роли в патогенезе эссенциальной артериальной гипертонии в зависимости от характера и степени поражения органов-мишений, являющиеся основой для разработки дифференцированных способов иммунореабилитации пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией.

Абсолютно новыми стали сведения об иммунопатогенезе поражения органов-мишеней при прогрессировании эссенциальной артериальной гипертонии, что и явилось предпосылкой для направленного поиска эффективных способов иммунокоррекции.

Проведение корреляционного анализа по установлению взаимосвязи между изменениями показателей врожденного звена иммунитета и метаболического статусов и клиническими проявлениями эссенциальной артериальной гипертонии позволило автору выделить достоверные биомаркеры для оценки выраженности нарушений, прогноза и эффективности проводимого лечения у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней.

Автором определена эффективность применения в качестве фармакологических средств иммунореабилитации при эссенциальной артериальной гипертонии и субклиническим поражением органов-мишеней сочетания антигипертензивной терапии с цитопротектором.

### **Значимость для науки и практической деятельности полученных автором результатов**

Результаты данной работы имеют, в первую очередь, большой практический интерес, так как разработанные автором схемы дифференцированной фармакологической коррекции иммунных и метаболических нарушений позволяют достаточно эффективно нивелировать прогрессирование поражения органов-мишеней из субклинического в ассоциированное клиническое состояние у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией, что, безусловно, существенно повышает качество жизни у данной категории пациентов.

В работе выявлены и сопоставлены изменения в большом спектре показателей, отражающих функционально-метаболическую активность нейтрофилов периферической крови, активность системы комплемента и цитокиновый статус у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией в

зависимости от субклинического поражения органов-мишеней (сердца, сосудов, почек) и проводимой антигипертензивной фармакотерапии.

Интересными и совершенно новыми являются определенные автором фармакодинамические биомаркеры для проведения персонализированной фармакотерапии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией, заключающиеся в том, что у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и ГМЛЖ высокие концентрации в крови ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10, неоптерина и значения НСТ-теста спонтанного, у пациентов с бессимптомным атеросклерозом – высокая концентрация ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2, С<sub>3α</sub> и значения НСТ-тест спонтанного и стимулированного, а у лиц с хронической болезнью почек I–III стадии и/или микроальбуминурией – высокая концентрация неоптерина, С<sub>3α</sub>, С<sub>5α</sub> свидетельствуют о высоком риске клинически значимого поражения органов-мишеней и требует назначения к антигипертензивной фармакотерапии дополнительно этилметилгидроксиридина сукцината.

### **Личный вклад автора**

В планировании и выполнении диссертационной работы самостоятельность Е.В. Гаврилюк прослеживается на всех этапах работы. Диссидентанту, после анализа отечественных и зарубежных источников литературы, принадлежит основная заслуга в выборе темы исследования. Вклад автора в работу является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: в постановке цели и задач, теоретической и клинико-лабораторной реализации, написании статей и монографии по теме исследования, обсуждении результатов на научных форумах, конгрессах и конференциях. Диссидентантом проведено не только обследование пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией 2 и 3 степени без и с поражением органов-мишеней: гипертрофии миокарда левого желудочка, клинически незначимого коронарного или периферического атеросклероза (бессимптомного атеросклероза) или хронической болезни почек I–III стадий и/или микроальбуминурии, но и назначение различных комбинаций

антигипертензивных препаратов как отдельно, так и в сочетании с цитопротектором. Были проведены мониторинг лабораторных иммунных и метаболических параметров, показателей клинического статуса, аналитическая и статистическая обработка материала, научное обоснование, обобщение полученных результатов, внедрение их в практику. Все это указывает на то, что диссертационная работа является самостоятельным научным трудом автора, выполненная и написанная лично.

### **Соответствие специальности**

Диссертационная работа Гаврилюк Евгении Викторовны на тему «Нарушения в системе врожденного иммунитета у больных эссенциальной артериальной гипертонией; подходы к фармакологической коррекции» соответствует специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные автором данные представляют значительный не только теоретический, но и, в первую очередь, практический интерес для клинических иммунологов, кардиологов, врачей общей практики, терапевтов, нефрологов, клинических фармакологов, патофизиологов.

Предложенные методы фармакологической коррекции иммунометаболических нарушений у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней, заключающиеся во включении в комплексную антигипертензивную терапию цитопротектора, обладающего иммунокорригирующими эффектами, используются в работе профильных отделений БМУ «Курская областная клиническая больница» и ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». С этой же целью они могут быть использованы в работе других лечебно-профилактических учреждениях.

Полученные в работе данные вошли в научно-исследовательскую работу, учебные рабочие программы, используются в лекционных курсах и на практических занятиях кафедр внутренних болезней №2 и внутренних болезней факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России и кафедр терапевтического профиля ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

### **Публикации**

Результаты исследований широко представлены в научной печати. Положительным моментом является достаточно большое количество публикаций (17 оригинальных статей и 6 тезисов) по результатам докторской диссертации, которые опубликованы в изданиях, входящих в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов докторских диссертаций, в том числе 6 статей опубликованы в изданиях, индексируемых в международных научометрических базах данных (Scopus, PubMed, Chemical Abstracts).

Следует также отметить, что результаты работы опубликованы в ведущих отечественных иммунологических журналах: «Иммунология» «Медицинская иммунология», «Российский иммунологический журнал», «Аллергология и иммунология».

Кроме этого, у автора работы по результатам исследования имеется два патента 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., издана монография «Поражение органов-мишеней у больных артериальной гипертонией: новый взгляд на старую проблему».

## Объём и структура диссертации

Диссертация Гаврилюк Е.В. изложена на 260 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 рисунками и 61 таблицей. Список литературных источников включает 100 отечественных и 286 зарубежных работ, большинство из которых опубликованы за последние 5-8 лет, что дополнительно свидетельствует об особой актуальности выбранной автором темы исследования.

Введение работы содержит все необходимые фрагменты: актуальность темы, степень разработанности темы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования; положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, реализация результатов работы, степень достоверности и апробация результатов работы, соответствие диссертации паспорту специальности, публикации.

Раздел 1 состоит из 3 глав и посвящён анализу имеющихся литературных источников, касающихся современного состояния вопроса об иммунных нарушениях в условиях эссенциальной артериальной гипертонии, подробно автор останавливается на роли врожденного и адаптивного звена иммунитета и воспалении в патогенезе эссенциальной артериальной гипертонии. В этой главе Евгения Викторовна достаточно полно и на академическом уровне освещает современное состояние вопроса о взаимосвязи иммунитета с поражением органов-мишеней у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией, а также выявляет перспективность иммунокорригирующей терапии в лечении пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией на фоне антигипертензивной фармакотерапии, что и предопределило цель и задачи данной диссертационной работы.

В разделе 2, посвященном изложению материалов и методов исследования, соискатель приводит достаточно подробную характеристику клинических наблюдений и групп пациентов, перечисляет использованные

лабораторные иммунологические и биохимические методы исследования, описывает методологию статистической обработки полученных результатов.

В разделе 3 автор освещает результаты непосредственно собственных результатов: с 3.1 по 3.8 главы в логической последовательности приводятся результаты оценки изменений иммунных и метаболических показателей у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от степени поражения органов-мишеней и характера их поражения, описывается их взаимосвязь при субклиническом поражении органов-мишеней в зависимости от степени артериальной гипертонии, а также оценивается эффективность коррекции нарушений врожденного звена иммунитета у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией и субклиническим поражением органов-мишеней антигипертензивной фармакотерапией как отдельно, так и в сочетании с цитопротектором (этилметилгидроксиридина сукцинат). Особый интерес вызывает глава 3.8, в которой Евгения Викторовна делает попытку разработки персонализированного подхода к выбору фармакологической коррекции не только артериального давления, но и нарушений врожденного звена иммунитета, что крайне актуально в свете современного развития здравоохранения не только в нашей стране, но и за рубежом.

В главе «Заключение» диссертант приводит основные результаты исследований в сопоставлении с данными отечественных и зарубежных авторов. Е.В. Гаврилюк проводит детальный и глубокий анализ данных, предлагая свою интерпретацию выявленных закономерностей, что позволяет ей не только прийти к заключению о важной роли нарушений в системе врожденного иммунитета у больных эссенциальной артериальной гипертонией, но и определить подходы к фармакологической коррекции выявленных нарушений для различных клинических групп пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией.

## Замечания

Диссертационная работа выполнена на достаточно высоком научно-методическом уровне, принципиальных замечаний по работе нет, имеются единичные механические опечатки и по тексту диссертации встречаются стилистически сложные обороты, затрудняющие восприятие смысла предложения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Гаврилюк Евгении Викторовны «Нарушения в системе врожденного иммунитета у больных эссенциальной артериальной гипертонией; подходы к фармакологической коррекции» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема в области клинической иммунологии, аллергологии: определены нарушения в системе врожденного иммунитета у больных эссенциальной артериальной гипертонией, актуализирована роль иммунитета в патогенезе поражения органов-мишеней при эссенциальной артериальной гипертонии и разработаны эффективные способы дифференцированной фармакологической иммунокоррекции, а это существенно улучшает прогноз заболевания и повышает качество жизни таких пациентов. Полученные результаты имеют важное научное и практическое значение.

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/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.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры иммунологии медико-биологического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России), протокол заседания № 24 от «29» января 2021 г.

Заведующая кафедрой иммунологии медико-биологического факультета  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
доктор медицинских наук (шифр специальности  
14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология),

профессор

*Ганковская*

Людмила Викторовна Ганковская

Подпись д.м.н., профессора Л.В. Ганковской заверяю:  
ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,

к.м.н., доцент

*Демина* Ольга Михайловна Демина



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

телефон: +7 (495) 434-14-22

e-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru), сайт: <http://rsmu.ru>