

«УТВЕРЖДАЮ»

Исполняющий обязанности директора
Федерального государственного унитарного
предприятия «Государственный научно-
исследовательский институт особо чистых
биопрепаратов» Федерального медико-биологического
агентства (ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России),
академик РАН



М.В. Дубина

« 21 » 01 2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Шлык Ирины Федоровны на тему: «Роль иммунной системы в патогенезе ишемической болезни сердца и клинико-иммунологические предикторы эффективности реваскуляризации миокарда», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Актуальность диссертационного исследования

Болезни системы кровообращения занимают лидирующие позиции в структуре общей смертности не только в России, но и во всем мире, прежде всего за счет ишемической болезни сердца (ИБС). Чаще всего ишемическая болезнь сердца развивается вследствие коронарного атеросклероза (АС), который, по современным данным, представляет собой хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся иммунным ответом на

повреждение эндотелиальной стенки с нарушением метаболизма липидов. За несколько последних десятилетий происходила смена различных теорий атерогенеза, и в настоящее время известно, что существенная роль отводится иммунным процессам, которые обусловлены эффектами различных медиаторов.

Интерес к ишемической болезни сердца, обусловленной атеросклерозом, возрастает ввиду его прогрессирующего течения, высоким риском (до 40%) повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий как после оптимального консервативного лечения, так и после успешного проведения высокотехнологичной реваскуляризации миокарда. Несмотря на значительное количество работ, посвященных изучению роли иммунного ответа в иницировании и прогрессировании АС и ИБС, многие вопросы остаются дискуссионными и требуют дальнейшего изучения.

В связи с этим диссертационное исследование И.Ф. Шлык, в котором проводится детальный анализ показателей иммунного ответа в преломлении к доказанным звеньям патогенеза ишемической болезни сердца (дисфункция эндотелия и нарушения в системе гемостаза), отслеживается динамика этих показателей после реваскуляризации миокарда и формулируются модели прогнозирования неблагоприятного исхода, является актуальным и своевременным.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором впервые показано наличие дисрегуляторных изменений в активации, субпопуляционном соотношении, супрессии апоптоза Т-лимфоцитов при снижении в циркуляции числа $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ -лимфоцитов, усиление цитотоксичности $CD3^+CD8^+$, НК-клеток и функциональной активности В-лимфоцитов.

Выявлен дисбаланс в распознающей и презентирующей способности моноцитов, усиление микробицидного потенциала нейтрофилов и повышение

уровня провоспалительных цитокинов.

Также впервые установлено, что данные изменения ассоциированы с дисфункцией эндотелия и повышенным тромботическим потенциалом плазмы крови, снижением у пациентов приверженности к терапии и качества жизни.

При проведении сопоставительного анализа полученных данных автором исследования впервые установлено, что у пациентов с более тяжелым течением коронарного атеросклероза наблюдается усиление активации Т-клеток и цитотоксической активности CD8⁺ и CD16⁺ лимфоцитов и экспрессии TLR 9 моноцитами, преобладание Th1 ответа, и усилены эндотелиальная дисфункция и склонность к тромбообразованию.

И.Ф. Шлык впервые выявила наличие взаимосвязи между возникновением повторных неблагоприятных событий после реваскуляризации миокарда и динамикой маркеров иммунного ответа пациента, наблюдаемыми в ранние (1 месяц) и поздние сроки (6 и 12 месяцев) при различных видах хирургического лечения ИБС.

В работе также впервые установлено, что на бессобытийную выживаемость у пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда влияет количество CD289⁺-моноцитов, уровень плазменного α -дефензина, содержание ИФН- γ и АТокЛПНП (IgG) и скорость роста фибринового сгустка.

Данный факт позволил диссертанту разработать и внедрить в клиническую практику способы прогноза повторных кардиоваскулярных событий у пациентов с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда.

Обоснованность и достоверность научных результатов, заключений и выводов

Достоверность научных результатов диссертационной работы Шлык И.Ф. подтверждена достаточным объемом полученных экспериментальных данных,

базирующихся на применении современных методов и оборудования для проведения физико-химических, иммунохимических, биохимических, биологических, иммунологических и других методов исследований.

Достоверность полученных результатов также подтверждается оценкой большого массива пациентов с коронарным атеросклерозом, разработкой четкого обоснованного дизайна исследования и применяемыми методами статистической обработки.

Все представленные в работе результаты были опубликованы автором в высокорейтинговых международных научных журналах, соответствующих специальности диссертации, а также представлены и обсуждены на международных конференциях.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа И.Ф. Шлык имеет важное научное и практическое значение, поскольку расширяет представления о вовлеченности в патологический процесс ишемической болезни сердца всех этапов иммунного реагирования.

Автором показана дискоординация врожденного и приобретенного иммунного ответа с развитием аутовоспаления и аутоиммунитета в ответ на окисленные липопротеины низкой плотности. Кроме того, детально раскрыты изменения иммунного статуса в зависимости от клинико-ангиографической тяжести коронарного атеросклероза, где отмечается превалирование хелперно-индукторной и цитоксической активности клеточного звена адаптивного иммунного ответа у пациентов в группе аортокоронарного шунтирования.

Автором получены новые знания о маркерах, существенно влияющих на риск повторных событий в отдаленном периоде после реваскуляризации, что позволило при проведении однофакторного регрессионного анализа Кокса выявить наиболее значимые показатели, влияющие на двухлетнюю

бессобытийную выживаемость пациентов после хирургического лечения ИБС.

Практическое значение полученных результатов подтверждается разработкой способов прогноза повторных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от вида реваскуляризации миокарда, которые закреплены патентами РФ на изобретения и внедрены в клиническую работу сосудистых центров г. Ростова-на-Дону.

Личный вклад автора

И.Ф. Шлык принадлежит ведущая роль в выборе научного направления, постановке цели и задач, а также в выборе методов исследования. Автором самостоятельно проведены разработка дизайна исследования и регистрационной формы, сбор первичного материала, его анализ, статистическая обработка и обобщение полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Соискателем лично представлены результаты диссертационного исследования на различных-научно-практических мероприятиях и внесен определяющий вклад в оформление статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, и патентов на изобретения. Вклад коллег, оказавших содействие в выполнении исследований, отражен в публикациях по теме диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования И.Ф. Шлык внедрены в учебный процесс кафедры клинической иммунологии и аллергологии и кафедры хирургических болезней №2 ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ РФ.

Разработанные модели прогнозирования риска повторных событий после реваскуляризации миокарда внедрены и применяются в Центре 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 и могут быть использованы в последующих клинических исследованиях.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 36 работ, в том числе 17 статей. Десять 10 из них опубликованы в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, утвержденный Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, и семь - в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus и/или Web of Science и считающихся входящими в указанный перечень (в соответствии с письмом Министерства образования и науки Российской Федерации № 13-6518 от 01.12.2015), 5 патентов РФ на изобретение.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Диссертационная работа И.Ф. Шлык изложена на 348 страницах, построена классически, содержит 117 таблиц и проиллюстрирована 97 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, четырех глав с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 135 источников на русском и 343 на английском языках.

Обзор литературы посвящен изложению современных представлений о роли иммунной защиты в развитии и прогрессировании атеросклероза и ишемической болезни сердца, существующих методов медикаментозной терапии и различных хирургических методов реваскуляризации миокарда.

Глава 2 посвящена описанию материалов и методов проведения

исследования. В ней представлены дизайн и основные направления исследования, методы и схемы оценки физиологических и биохимических показателей и звеньев врожденного и адаптивного иммунного ответа у пациентов с ишемической болезнью сердца, алгоритмы опроса пациентов, вовлеченных в исследование, клиничко-anamнестические характеристики экспериментальных групп и особенности их фармакологического анамнеза. Четко и подробно изложены методы и подходы к статистической обработке и анализу полученных экспериментальных данных.

Главы 3-6 представляют собой описание собственных исследований, проведенных в рамках поставленных задач, и полное и корректное обсуждение полученных экспериментальных результатов, в частности, связанных с особенностями формирования иммунного ответа у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование и стентирование коронарных артерий в различные сроки послеоперационного периода.

Несомненный интерес представляет глава 7, где, на основании полученных результатов, представлены клиничко-иммунологические предвестники повторных событий у пациентов с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда, и выявлены наиболее значимые предикторы повторных событий после аортокоронарного шунтирования и стентирования коронарных артерий, которые служат надежными критериями прогноза и отражают наиболее вовлеченные в процесс звенья иммунопатогенеза ИБС.

Как уже упоминалось выше, высокая достоверность полученных автором результатов, обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, обеспечены тщательным отбором и достаточным объемом участников исследования, наличием контрольной группы пациентов и использованием современных общепринятых методов оценки иммунного ответа, дисфункции эндотелия и системы гемостаза, а также корректным статистическим анализом полученных результатов.

Выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, резюмируют полученные данные, четко сформулированы и полностью отражают решение поставленных автором задач.

Работа завершается четко сформулированными выводами и практическими рекомендациями, которые базируются на полученном фактическом экспериментальном материале и соответствуют поставленным задачам.

Автореферат диссертационной работы, изложенный на 47 страницах, соответствует установленным требованиям и полностью отражает содержание диссертации.

В целом диссертационная работа И.Ф. Шлык представляет собой тщательно спланированное научное исследование, выполненное на высоком научно-методическом уровне и имеющее большое теоретическое и практическое значение.

Замечания

В работе встречаются отдельные стилистические погрешности, которые не носят принципиального характера и не оказывают значимого влияния на общее положительное впечатление от диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Шлык Ирины Федоровны «Роль иммунной системы в патогенезе ишемической болезни сердца и клинко-иммунологические предикторы эффективности реваскуляризации миокарда», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология», научный консультант – доктор медицинских наук, профессор Л.П.Сизякина, является законченной научно-квалификационной работой, в которой, на основании

выполненных автором исследований, осуществлено решение актуальной научной проблемы, имеющей большое значение для иммунологии и клинической медицины в целом; определена и детализирована роль иммунной защиты в патогенетических механизмах ишемической болезни сердца, обусловленной атеросклерозом; выявлены наиболее значимые клинико-иммунологические предикторы развития у пациентов повторных неблагоприятных событий после проведения хирургического лечения ишемической болезни сердца и созданы способы их прогнозирования в зависимости от метода выполняемого хирургического вмешательства, что имеет важное теоретическое и практическое значение для клинической иммунологии и практического здравоохранения.

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), утвержденного приказом ректора Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор, Шлык Ирина Федоровна достойна присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Отзыв подготовлен член-корреспондентом РАН, главным научным сотрудником лаборатории биохимии белка А.С. Симбирцевым, обсужден и

утвержден на расширенном научном семинаре лаборатории биохимии белка
ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России 14.01.2021, протокол № 1.

Член-корреспондент РАН,
главный научный сотрудник
лаборатории биохимии белка
ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России
д.м.н.

А.С. Симбирцев

197110, Санкт-Петербург, Пудожская ул., д.7
Тел. 8(812)4991638, a.s.simbirtsev@hpb.spb.ru

Юрий Симбирцев

Начальник отдела кадров
и делопроизводства

Е.В. Асташева

Е.В. Асташева

