

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.08 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

аттестационное дело № 74.01-24/158-2020

решение диссертационного совета от 16 марта 2021 года № 8

О присуждении Шлык Ирине Федоровне, гражданке России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Роль иммунной системы в патогенезе ишемической болезни сердца и клинико-иммунологические предикторы эффективности реваскуляризации миокарда» в виде рукописи по специальности: 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология принята к защите 17 ноября 2020 г., протокол № 16 диссертационным советом ДСУ 208.001.08 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора Университета № 0465/Р от 28.05.2020 г.).

Шлык Ирина Федоровна, 1983 года рождения, в 2011 году окончила ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, по специальности «лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата наук «Оценка функционального состояния эндотелия, факторов иммунного ответа и качества жизни у больных с острым коронарным синдромом и нарушением углеводного обмена» защитила в 2015 году в диссертационном совете при Ростовском государственном медицинском университете.

В 2020 году закончила докторантуру на кафедре клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

С 2019 года Шлык Ирина Федоровна работает доцентом кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России по настоящее время.

Диссертация «Роль иммунной системы в патогенезе ишемической болезни сердца и клинико-иммунологические предикторы эффективности реваскуляризации миокарда» по специальности: 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология выполнена на кафедре клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Научный консультант:

– доктор медицинских наук, профессор, Сизякина Людмила Петровна ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

- Тотолян Арг Артемович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, директор, лаборатория молекулярной иммунологии, заведующий лабораторией
- Маркелова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нормальной и патологической физиологии, заведующий кафедрой

- Юдина Светлана Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, заведующая кафедрой, – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, г. Санкт-Петербург в своем положительном заключении, составленным член-корр. РАН, доктором медицинских наук, профессором Симбирцевым Андреем Семеновичем – главным научным сотрудником лаборатории биохимии белка, указала, что 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», 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/P, 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.

Соискатель имеет 46 научных работ, из них 36 работ по теме диссертации общим объемом 5,16 печатных листа, из них 17 статей в рецензируемых научных изданиях, (в том числе 7 статей индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus), 5 статей в материалах конференций, 3 статьи в материалах конгрессов, 2 статьи в материалах съездов, 4 статей в научно-практических журналах, 5 патентов на изобретение. ё

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Сизякина Л.П. Характеристика врожденного иммунитета в послеоперационном периоде у больных с аорто-коронарным шунтированием / Л.П. Сизякина, **И.Ф. Шлык**, Р.В. Сидоров, С.В. Шлык // **Иммунология**. – 2017. – Т. 38, № 6. – С. 292-295.
2. Сизякина Л.П. Характеристика клеточного звена врожденного иммунитета у пациентов, перенесших коронарное стентирование / Л.П. Сизякина, **И.Ф. Шлык**, Р.В. Сидоров, С.В. Шлык // **Иммунология**. – 2018. – Т. 39, № 1. – С.16-19.

3. Шлык И.Ф. Цитокиновый профиль и состояние эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца и различным исходом коронарного шунтирования / И.Ф. Шлык // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т. 26, № 5. – С. 96-104.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины», г. Санкт-Петербург – Калининой Натальи Михайловны; доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника отделения хирургического лечения ИБС и малоинвазивной коронарной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, г. Москва – Ключникова Ивана Вячеславовича; доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника НИО кардиоторакальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург – Гордеева Михаила Леонидовича; доктора медицинских наук, заведующей лабораторией молекулярных механизмов аллергии, ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва- Федосковой Татьяны Германовны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепараторов» ФМБА Росси, г. Санкт-Петербург, выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Проанализирован иммунный ответ у пациентов с ишемической болезнью сердца, где выявлены дисрегуляторные изменения ранней и поздней активации Т-лимфоцитов, содержания наивных Т-клеток и Т-клеток памяти, супрессия апоптоза Т-лимфоцитов и снижение содержания CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-лимфоцитов, усиление 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. Установлена, тесная связь данных изменений с дисфункцией эндотелия, нарушением коагуляции плазмы крови и снижением качества жизни.

Установлено, что у пациентов с более тяжелым течением коронарного атеросклероза в большей степени усилены ранняя активация Т-клеток и цитотоксическая активность CD8⁺ и CD16⁺ лимфоцитов, экспрессия TLR9 моноцитами, преобладание Th1 ответа, менее выраженная антимикробная активность нейтрофилов, усиlena эндотелиальная дисфункция и склонность к тромбообразованию.

Доказано, что у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, на развитие повторных событий в отдаленном периоде влияет динамика количества моноцитов экспрессирующих CD282⁺ и CD289⁺, степень угнетения апоптоза Т-лимфоцитов, повышенная микробицидная активность нейтрофилов и провоспалительный Th1 ответ, проявляющиеся в раннем периоде после реваскуляризации. Установлено, что на позднем послеоперационном этапе такими предикторами служат: повышенная рецепция моноцитами через TLR4 и TLR9, супрессия апоптоза Т-лимфоцитов и уменьшение количества Treg, усиление межклеточной Т-В кооперации и цитотоксичности натуральных киллеров, доминирование Th17 ответа.

Доказано, что у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий, в отдаленном периоде риск повторных событий сопряжен с активацией иммунокомпетентных клеток, выраженным угнетением апоптоза Т-лимфоцитов, усилением провоспалительного цитокинового ответа и дисфункцией эндотелия, наблюдавшихся в ранние сроки после реваскуляризации. Выявлены маркеры позднего периода реваскуляризации, оказывающие существенное влияние на возникновение повторных событий, а именно: супрессия апоптоза Т-лимфоцитов, активация Т-В клеточного взаимодействия и цитотоксических лимфоцитов, повышение микробицидной активности нейтрофилов, прогрессирование дисфункции эндотелия, превалирование иммунного ответа по Th1 и Th17 типам.

Установлено, что на бессобытийную выживаемость у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда, влияют следующие клинико-иммунологические маркеры: количество CD289⁺-моноцитов, уровень плазменного а-дефензина, содержание ИФН- γ и АТокЛПНП (IgG), скорость роста фибринового сгустка.

Разработаны и внедрены в клиническую практику способы прогноза повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что продемонстрировано вовлечение в патологический процесс развития коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС всех этапов иммунного реагирования, выявлена дезадаптация врожденного и приобретенного иммунного ответа с развитием аутовоспаления и аутоиммунитета в ответ на окисленные ЛПНП. Определен вклад данных изменений в прогрессирование дисфункции эндотелия и инициацию тромбообразования. При этом отмечено снижение качества жизни. У пациентов с более тяжелым коронарным атеросклерозом (группа АКШ) выявлены превалирование хелперно-индукторной и цитоксической активности клеточного звена адаптивного

иммунного ответа, с более значимой экспрессией моноцитами TLR9 и меньший микробицидный потенциал нейтрофилов.

Получены новые знания о маркерах, существенно влияющих на риск повторных событий в отдаленном периоде после реваскуляризации. 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.

У пациентов, перенесших СКА, на риск повторных событий отмечено влияние провоспалительного потенциала Th1 иммунного ответа, активации Т-В клеточного взаимодействия и цитотоксичности CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов, супрессии апоптоза Т-лимфоцитов, прогрессирующей дисфункции эндотелия, выявленных в раннем послеоперационном периоде. В поздние сроки после СКА, на отдаленный прогноз продемонстрировано влияние активации микробицидной активности нейтрофилов и повышенного содержания ИЛ-17, индуцирующие коагуляцию плазмы крови.

Выявлены наиболее значимые маркеры, влияющие на двухлетнюю бессобытийную выживаемость пациентов с ИБС после реваскуляризации, вне зависимости от его типа.

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что материалы диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры клинической иммунологии и аллергологии, кафедры хирургических болезней №2 ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ РФ. На разработанные модели прогнозирования риска повторных событий после различных видов реваскуляризации миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца имеются патенты на изобретение РФ (Патент РФ на изобретение №2704956 «Способ прогнозирования риска неблагоприятного

исхода у пациентов ишемической болезнью сердца в течение года после коронарного шунтирования»; Патент РФ на изобретение №2688241«Способ прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших аортокоронарное шунтирование»; Патент РФ на изобретение №2695782 «Способ прогнозирования рестеноза стента у пациентов с ишемической болезнью сердца через 6 месяцев после коронарного стентирования») 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.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что идея диссертационного исследования базируется на анализе известных проверяемых фактах, изложенных в трудах отечественных и зарубежных ученых, посвященных роли отдельных маркеров иммунного ответа в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца и анализу различных патогенетических факторов в развитии неблагоприятного исхода реваскуляризации миокарда, а само исследование выполнено на высоком методическом уровне, в нем полно и содержательно раскрываются основные разделы, оно характеризуется значительным количеством респондентов принялших участие в исследовании (355 пациентов) проспективным и ретроспективным характером научных изысканий. В работе использованы современные методы клинического обследования больных и апробированные методы лабораторных и инструментальных исследований, проведение которых утверждено Минздравом России.

Задачи работы поставлены адекватно, с применением современных методов статистического подсчета и анализом современной российской и зарубежной научной литературы (478 источников). Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации. Все исследования зарегистрированы в установленном порядке. Их достоверность подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой

полностью отражен объем анамнестических, клинических и функциональных исследований, а также статистическая обработка данных. В процессе исследования на всех этапах были использованы общенаучные методы (синтез, анализ, индукция, дедукция, обобщение, сравнение, логический метод и т.д.). Выводы и предложения логично вытекают из содержания диссертации, отражают решение поставленных задач, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 36 научных работ, 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 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.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в определении научного направления и непосредственного участия на всех его этапах. Автором самостоятельно проведены - разработка дизайна исследования и регистрационной формы, сбор первичного материала, его анализ, статистическая обработка и обобщение. Автором лично проведено исследование тромбодинамики и внесен определяющий вклад в оформление научных статей и патентов на изобретения. Вклад ученых, оказавших содействие в выполнении работы, отражен в публикациях по теме диссертации.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критериям внутреннего единства, с наличием плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

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.

На заседании 16 марта 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Шлык Ирине Федоровне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 8 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 19, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета



Быков Анатолий Сергеевич

Ученый секретарь
диссертационного совета

Калюжин Олег Витальевич

«18» марта 2021 г.