

Отзыв официального оппонента

кандидата медицинских наук Андреевко Елены Юрьевны на диссертационную работу Филатовой Анастасии Юрьевны «Показатели клеточного иммунитета при атеросклерозе: прогностическая значимость и влияние терапии статинами», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – «кардиология», 14.03.10 – «клиническая лабораторная диагностика»

Актуальность темы.

Несмотря на то, что в последние десятилетия в экономически развитых странах отмечается неуклонное снижение смертности от болезней системы кровообращения, по данным ВОЗ они продолжают оставаться ведущей причиной заболеваемости и смертности как в развитых, так и в развивающихся странах. В большинстве случаев их морфологическим субстратом является атеросклеротическое поражение сосудов. Атеросклероз является многофакторным хроническим воспалительным заболеванием. Воспаление в артериальной стенке инициируется нарушением функции эндотелия вследствие проникновения окисленных липопротеидов, в регуляции которого задействованы клетки врожденной и приобретенной иммунной системы. В свете аутоиммунно-воспалительной концепции атерогенеза и атеросклероза как возраст-ассоциированного заболевания, одной из задач современной кардиологии является изучение содержания показателей клеточного иммунитета в периферической крови как основных участников воспалительного процесса, и поиск медикаментозных способов воздействия на соотношение про- и антиатерогенных клеточных субпопуляций. Клинические исследования в этом направлении немногочисленны, и их результаты зачастую противоречивы.

В настоящее время статины широко применяются для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Общеизвестно, что помимо гиполипидемического действия, статины обладают плеiotропными эффектами, в частности противовоспалительным и иммуномодулирующим. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано преимущество терапии статинами в отношении краткосрочных и долгосрочных исходов у пациентов с атеросклерозом различных сосудистых бассейнов, в том числе после проведения эндоваскулярных вмешательств. Поскольку в настоящее время статины

нередко назначаются в высоких дозах, проведение дополнительных исследований влияния статинов на иммунную систему человека представляется крайней важным вопросом.

С учетом вышеизложенного диссертация Филатовой А.Ю. представляется весьма актуальным научным трудом.

Научная новизна и практическая значимость исследования. В диссертационной работе Филатовой А.Ю. впервые была изучена взаимосвязь показателей клеточного иммунитета с локализацией и выраженностью атеросклеротического поражения сонных артерий. Показано, что повышенное содержание циркулирующих Т-хелперов, продуцирующих ИЛ-17, ассоциировано с выраженностью атеросклероза внутренней сонной артерии. Проспективное исследование показало значимость определения соотношения регуляторных Т-клеток и Т-хелперов, продуцирующих ИЛ-17, в оценке прогноза быстрого прогрессирования атеросклероза сонных артерий. Были получены оригинальные данные об особенностях влияния розувастатина и аторвастатина на иммунный статус человека: на фоне высокоинтенсивной терапии аторвастатином отмечено увеличение соотношения регуляторных Т-клеток к Т-хелперам 17 и снижение соотношения активированных Т-хелперов к регуляторным Т-клеткам, в то время как на фоне приема розувастатина значимых изменений иммунологических показателей не выявлено. В исследованиях *in vitro* получены новые данные о влиянии аторвастатина и розувастатина на способность моноцитов и лимфоцитов к осуществлению эффекторных функций. Так, показано дозозависимое ингибирование изученными статинами миграции и пролиферации эффекторных CD4⁺ лимфоцитов, что сопровождается увеличением относительного содержания регуляторных Т-клеток; статины подавляют дифференцировку моноцитов в макрофаги и снижают способность макрофагов к активации, при этом подавление продукции цитокинов происходит на посттранскрипционном уровне. Действие аторвастатина на осуществление эффекторных функций проявлялось при более низких концентрациях, по сравнению с розувастатином. При анализе показателей врожденного и адаптивного иммунитета в разных возрастных группах показано, что вклад иммуновоспалительных механизмов в развитие атеросклероза может зависеть от возраста пациента.

Результаты работы, полученные в диссертации Филатовой А.Ю., доказывают существование возраст-ассоциированных механизмов атерогенеза, позволяют выделять категории больных с высокой вероятностью прогрессии атеросклероза; определяют возможность не только гиполипидемического действия некоторых статинов, но и иммуномодулирующего и противовоспалительного влияния на течение атеросклеротического процесса; инициируют дальнейшие исследования

персонифицированных подходов к терапии статинами, в том числе у пациентов с различными сопутствующими заболеваниями. Полученные данные могут лечь в основу разработки диагностических методов и индивидуализированного подхода к лечению пациентов с атеросклерозом.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертация Филатовой А.Ю. основана на достаточном клиническом материале, включающем 220 пациентов, обследованных на предмет наличия и оценки выраженности коронарного и/или сонного атеросклероза. Цель исследования сформулирована ясно, задачи конкретны и вытекают из поставленной цели. Дизайн исследования спланирован корректно. Методы исследования соответствуют цели и задачам данной работы. Для анализа материала использованы современные информативные методы статистической обработки, соответствующие задачам исследования и характеру первичного материала. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Филатовой А.Ю., соответствуют поставленным цели и задачам исследования и логично вытекают из полученных результатов.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа Филатовой А.Ю. построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы с изложением результатов и их обсуждения, а также выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 136 страницах машинописного текста, иллюстрирована 23 таблицами и 23 рисунками. Список литературы включает 352 отечественных и зарубежных источника.

Диссертация написана ясно, логично, хорошим литературным языком.

Во введении автором четко обоснована актуальность предпринятого исследования, точно сформулирована цель работы, а задачи соответствуют поставленной цели.

В обзоре литературы представлены основные сведения об изменениях, происходящих в артериальной стенке при атеросклерозе, и о роли клеток врожденного и приобретенного иммунитета в регуляции выраженности воспалительного процесса в атеросклеротических поражениях, рассмотрены результаты основных клинических исследований в данной области. Подробно описаны механизмы действия, рассмотрены плейотропные эффекты статинов, в частности их противовоспалительное и иммуномодулирующее действия, приведены результаты основных экспериментальных и клинических исследований в этой области. Обзор литературы подробный, логичный, структурированный. Приведенный материал соответствует цели и задачам исследования.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит характеристику больных с указанием критериев включения/невключения пациентов, описание использованных методов исследования и подходы к статистической обработке материала. Число обследованных больных достаточно для решения поставленных в работе задач. При изучении показателей клеточного иммунитета автором использованы современные методы клинической лабораторной диагностики, в том числе проточная цитометрия, иммуноферментный анализ и др. Следует отметить, что работа Филатовой А.Ю. содержит экспериментальную часть, посвященную изучению клеточных эффектов аторвастатина и розувастатина *in vitro* (влияние на продукцию цитокинов моноцитами/макрофагами здоровых доноров, на экспрессию рецепторов хемокинов, пролиферацию и миграционную активность Т-лимфоцитов).

Результаты работы изложены подробно, последовательно и логично, а также достаточно иллюстрированы таблицами и рисунками. Приведенные результаты исследования полностью отвечают поставленной цели и задачам исследования. Подробное и логичное обсуждение результатов свидетельствует о хорошем владении автором изучаемым материалом.

Выводы и практические рекомендации являются обоснованными, достоверными и соответствующими поставленной цели и задачам, они закономерно вытекают из основных положений работы.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати. По теме диссертации опубликовано 40 научных работ (из них 9 статей в журналах, рекомендованных ВАК), получен 1 патент на изобретение.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Автореферат соответствует требованиям к его оформлению и надлежащим образом представляет основное содержание диссертационной работы.

Принципиальных замечаний к диссертации и автореферату нет.

Пожелания: представленная работа содержит большой экспериментальный фрагмент, посвященный изучению механизмов влияния статинов на клеточные функции в культурах лейкоцитов. Автором показано, что действие статинов на пролиферацию и миграцию лимфоцитов не было связано с изменением рецепторного аппарата клетки, действие статинов в культуре моноцитов/макрофагов не связано с изменением транскрипции генов цитокинов и происходит на посттранскрипционном уровне. При возможности проведения дальнейших исследований в этой области представляется весьма интересным выяснить конкретные молекулярные мишени ингибирующего действия статинов.

Заключение. Таким образом, диссертационная работа Филатовой Анастасии Юрьевны на тему «Показатели клеточного иммунитета при атеросклерозе: прогностическая значимость и влияние терапии статинами», является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, выполненным на высоком методическом уровне. В нём предложено решение одной из актуальных задач современной кардиологии, связанной с изучением иммунного статуса у пациентов с атеросклерозом для выявления категории больных с высокой степенью прогрессии заболевания, а также возможности достижения дополнительного противовоспалительного и иммуномодулирующего эффекта статинов на течение атеросклеротического процесса при назначении данных препаратов с учетом иммунного статуса пациента. Полученные результаты представляют несомненный интерес, как с научной, так и с практической точек зрения.

Диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842 с изменениями, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней» от 21.04.2016г. №335, от 01.10.2018г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Филатова Анастасия Юрьевна, заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – «кардиология», 14.03.10 – «клиническая лабораторная диагностика».

Официальный оппонент:

Кандидат медицинских наук (14.01.05 – «кардиология, 03.01.04 – «биохимия», медицинские науки), старший научный сотрудник отдела клинической кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

 Андреевко Е.Ю.

Подпись к.м.н. Андреевко Е.Ю. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

 Подлубская Е.А.

101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

Тел.: 8 495 7907172

e-mail: elena.andreenko@gmail.com



02.02.2022