

Минздрав России

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования
«Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050

Телефон (3822) 53 04 23;

Факс (3822) 53 33 09

e-mail: office@ssmu.ru

http://www.ssmu.ru

ОКПО 01963539 ОГРН 1027000885251

ИНН 7018013613 КПП 701701001

31.05.2021 № 8
На № 02-33/211 от 12.05.2021

УТВЕРЖДАЮ

И.о. ректора

д-р мед. наук, доцент

Е.С. Куликов



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы

Морозова Сергея Александровича на тему

«Лимфоидные и миелоидные клетки с иммунорегуляторной активностью у пациентов в остром периоде ишемического инсульта», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Морозова Сергея Александровича посвящена изучению патогенетической и прогностической значимости различных субпопуляций лимфоидных и миелоидных клеток с иммунорегуляторной активностью в остром периоде ишемического инсульта (ИИ). Высокие показатели смертности и инвалидизации при ИИ вследствие ограниченных терапевтических возможностей диктуют необходимость более глубокого осмысления патогенеза инсульта, а также поиска новых предикторов и терапевтических подходов. Учитывая важную роль воспаления в патогенезе ишемического повреждения головного мозга, нарушения соотношения, структуры, метаболизма и функций иммунных клеток, участвующих в

регуляции воспалительного ответа, могут обладать патогенетической и прогностической значимостью, а сами клетки и их иммунорегуляторные молекулы являться новыми мишенями терапевтических воздействий. С этой точки зрения, работа Морозова А.С., нацеленная на изучение взаимосвязи между содержанием различных субпопуляций иммунорегуляторных клеток и тяжестью инсульта, выраженностью системной воспалительной реакции, характером течения постинсультного периода и исходом ИИ, является, несомненно, актуальной как в фундаментальном, так и прикладном аспектах.

Связь диссертационной работы с планами соответствующих отраслей науки

Исследование Морозова С.А. выполнено по плану НИР и в лабораториях ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ), а также на базе 2-го неврологического отделения ГБУЗ НСО «ГКБ №1» (г. Новосибирск). Исследование проведено с разрешения этического комитета НИИФКИ (протокол №127). Диссертация основывается на оценке субпопуляций CD4⁺ Т-лимфоцитов, моноцитов и миелоидных супрессорных клеток в первые 24-48 часов развития ИИ (атеротромботический и кардиоэмболический варианты), то есть на количественной характеристике лимфоидных и миелоидных клеток на пике воспалительной реакции, индуцированной ишемическим поражением головного мозга. Сопоставление численности иммунорегуляторных клеток с тяжестью, выраженностью системной воспалительной реакции, развитием инфекционных осложнений, эффективностью функционального восстановления через 3 месяца после инсульта и неблагоприятным исходом заболевания позволяет оценить патогенетическую и прогностическую значимость анализируемых субпопуляций иммунных клеток. Содержание диссертационной работы и ее основные положения полностью соответствуют паспорту специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки).

Новизна исследования и полученных выводов, сформулированных в диссертации

Автором впервые продемонстрировано, что развитие системной воспалительной реакции в первые двое суток после ИИ сопряжено с

изменениями в содержании различных субпопуляций лимфоидных и миелоидных клеток крови – возрастанием числа CD4+CD25hi и снижением количества CD4+IFN γ + Т-клеток; уменьшением численности классических (CD14+CD16-) и увеличением количества промежуточных и неклассических (CD14++CD16+ и CD14+CD16++) моноцитов, а также возрастанием содержания ранних, гранулоцитарных и моноцитарных миелоидных супрессорных клеток (Lin-HLA-DR-CD33+, Lin-HLA-DR-CD33+CD66+ и CD14+HLA-DR- соответственно). При этом выявлена прямая корреляция количества CD4+IFN γ + Т-клеток и CD16+ моноцитов и обратная корреляционная зависимость числа CD4+CD25hi, CD14++CD16- и Lin-CD33+ клеток с параметрами воспаления – с уровнем С-реактивного белка (СРБ) и нейтрофильно-лимфоцитарным индексом (НЛИ). Автором получены новые данные о сопряженности исследуемых субпопуляций клеток с инфекционными осложнениями. Установлено, что увеличение числа CD4+CD25hi Т-клеток и снижение содержания CD4+IFN γ + лимфоцитов является благоприятным признаком, ассоциированным с двукратно меньшим относительным риском развития инфекции. В работе впервые выявлена прямая сопряженность численности CD4+CD25hi Т-клеток, а также моноцитарных и гранулоцитарных миелоидных супрессоров и обратная корреляционная зависимость количества CD4+IFN γ + Т-клеток с эффективностью функционального восстановления через 3 месяца после инсульта. Также показано, что повышенное содержание CD4+CD25hi и CD14+HLA-DR- клеток в крови в остром периоде ассоциировано с достоверно меньшей частотой развития неблагоприятного исхода. Автором впервые продемонстрирована прогностическая значимость соотношения CD4+IFN γ + / CD4+CD25hi и относительного количества CD14+HLA-DR- клеток в качестве предикторов развития инфекционных осложнений и неблагоприятного 3-месячного исхода.

Значимость полученных автором диссертации результатов для науки и практики

Работа С.А. Морозова имеет важное фундаментальное и прикладное значение. Полученные данные об изменениях в содержании лимфоидных и миелоидных клеток с иммунорегуляторной активностью и корреляции этих субпопуляций с уровнем СРБ и НЛИ расширяют представления об

иммунопатогенезе ИИ. Анализ сопряженности между содержанием различных субпопуляций лимфоидных и миелоидных иммунорегуляторных клеток в крови и развитием инфекционных осложнений свидетельствует, что возрастание числа Treg и снижение количества Th1 в остром периоде не связано с развитием инфекционных осложнений. Полученные результаты также демонстрируют протективную роль лимфоидных и миелоидных клеток с супрессорной активностью в отношении функционального восстановления. При этом наличие обратной корреляционной связи Treg с уровнем СРБ при отсутствии таковой для моноцитарных миелоидных супрессоров свидетельствует о различных механизмах, опосредующих позитивный эффект указанных субпопуляций иммуноцитов.

Практическая значимость работы заключается в оценке прогностической значимости исследуемых субпопуляций в качестве иммунных предикторов течения постинсультного периода и исхода инсульта. Автором установлено, что индекс $CD4+IFN\gamma+/CD4+CD25hi$, а также относительное содержание $CD14+HLA-DR-$ миелоидных супрессоров в остром периоде ИИ обладают прогностической значимостью. На основании оценки этих параметров разработаны прогностические модели, позволяющие оценивать риск развития ранних инфекционных осложнений ИИ и неблагоприятного 3-месячного исхода заболевания. При этом показано, что комбинация данных биомаркеров с балльной оценкой по Шкале инсульта национального института здоровья (NIHSS) улучшает качество прогноза ИИ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Научные положения и выводы диссертационной работы Морозова С.А. представляют интерес для широкого круга специалистов не только в области клинической иммунологии и аллергологии, но в смежных областях науки – клеточной биологии, патофизиологии, неврологии, клинической лабораторной диагностики и др. Материалы диссертации могут использоваться в образовательном процессе для обучения студентов врачебных и медико-биологических специальностей, в подготовке врачей-ординаторов, а также представлять интерес для научных организаций, занимающихся фундаментальными и прикладными исследованиями по близким тематическим

направлениям.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов

Сформулированные автором задачи выполнены в полном объеме, цель достигнута. Достоверность полученных результатов подтверждается продуманным алгоритмом работы и достаточным объемом выборочных данных, использованием современных методологических подходов и методов, корректных критериев статистической обработки. Выносимые на защиту положения в полной мере подтверждаются полученными результатами.

Диссертационная работа Морозова С.А. имеет классическую структуру и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и списка цитируемой литературы (всего 209 источников). Текст изложен на 123 страницах, иллюстрирован 6 рисунками и 34 таблицами.

Во введении автор приводит сведения, обосновывающие актуальность данного исследования, формулирует цель и задачи, а также положения, выносимые на защиту; отмечает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы.

В литературном обзоре автором проанализирован обширный материал, касающийся современных представлений о роли иммунного ответа, в том числе отдельных субпопуляций клеток врожденного и адаптивного иммунитета, в патогенезе ИИ. Особое внимание уделено субпопуляциям лимфоидных и миелоидных клеток, участвующих в регуляции воспалительного ответа, а также взаимосвязи отдельных субпопуляций иммунных клеток с развитием инфекционных осложнений и эффективностью функционального восстановления. В главе 2 представлена характеристика клинического материала, включая критерии отбора пациентов, оценки инфекционных осложнений и исходов инсульта. Здесь же представлено развернутое описание иммунологических методов и методов статистической обработки. Глава 3 содержит описание результатов собственных исследований и включает 5 разделов. Первый из них посвящен оценке выраженности системного воспалительного ответа у пациентов с различной тяжестью и течением/исходом инсульта. Во втором разделе автор исследует содержание отдельных

субпопуляций иммунных клеток с регуляторной активностью в остром периоде инсульта. Третий раздел отведен исследованию иммунных клеток с регуляторной активностью у пациентов, оппозитных по развитию инфекционных осложнений. В разделе 4 описаны результаты анализа сопряженности между содержанием отдельных субпопуляций иммунных клеток и эффективностью функционального восстановления через 3 месяца после ИИ. В завершающем пятом разделе автор, используя ROC-анализ, оценивает прогностическую значимость исследуемых иммунных маркеров в качестве монопредикторов или в комбинации со шкалой NIHSS. Это позволило определить соотношение $CD4+IFN\gamma+/CD4+CD25hi$ лимфоцитов и относительное содержание $CD14+HLA-DR-$ клеток в качестве параметров, «предсказывающих» инфекционные осложнения и неблагоприятный 3-месячный исход ИИ, и показать, что комбинация указанных параметров с баллом NIHSS улучшает качество прогноза болезни.

В обсуждении автор подробно анализирует полученные результаты в сопоставлении с данными мировой литературы, что позволяет сформировать достаточно полное представление о проделанной работе и ориентации соискателя в проблемной области науки. В заключение соискателем подводится краткий итог проделанной работы.

Диссертация завершается 6 выводами, которые основываются на полученном фактическом материале, отражают результаты исследования и полностью соответствуют задачам.

Основные положения работы доложены и обсуждены на научно-практических мероприятиях в России (Москва, Новосибирск) и за рубежом (Новый Орлеан, США). Они опубликованы в 5 научных работах, включая 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации материалов диссертационных работ (из них 3 – в научных изданиях, индексируемых в международной базе Scopus), и 1 тезисы в зарубежном журнале с квартилем Q2 (WoS).

Личный вклад Морозова С.А. в выполнение диссертационной работы не вызывает сомнений.

Автореферат полностью отражает содержание основных разделов диссертации и полученные собственные результаты. В нем отражены актуальность, цель и задачи, основные положения, выносимые на защиту,

научная новизна, теоретическая и практическая значимость, выводы работы.

Принципиальных замечаний, снижающих ценность представленного диссертационного исследования, нет. Вместе с этим, в ходе ознакомления с содержанием диссертационной работы возникли следующие вопросы дискуссионного и уточняющего характера:

1. Что Вы понимаете под системной воспалительной реакцией (системным воспалительным ответом)? Те параметры, которые Вы использовали в своей работе, являются достаточными для оценки системного характера воспаления?
2. В своей работе Вы использовали общепринятое разделение моноцитов на субпопуляции классических, промежуточных и неклассических клеток. Существуют ли на сегодняшний день другие (возможно, более информативные) принципы фенотипической дифференциации моноцитов?

Заключение

Диссертационная работа Морозова Сергея Александровича на тему «Лимфоидные и миелоидные клетки с иммунорегуляторной активностью у пациентов в остром периоде ишемического инсульта», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по оценке патогенетической и прогностической значимости лимфоидных и миелоидных клеток с иммунорегуляторной активностью в остром периоде ишемического поражения головного мозга, имеющей существенное значение для развития клинической иммунологии и аллергологии, и медицинской науки в целом. Диссертация полностью отвечает критериям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 года, № 748 от 2 августа 2016 года, № 650 от 29 мая 2017 года, № 1024 от 28 августа 2017 года, № 1168 от 1 октября 2018 года «О внесении изменений в

Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, протокол №14 от 24 мая 2021 года.

Заведующий кафедрой патофизиологии
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Уразова Ольга Ивановна

24 мая 2021 г.

Уразова Ольга Ивановна, д-р мед. наук (14.03.03 – патологическая физиология; 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология), профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России); 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2, urazova72@yandex.ru, телефоны: +7(3822)901101, доп. 1742 (раб.), +7(903)9131483 (моб.).

