

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Повещенко Ольги Владимировны на диссертационную работу Морозова Сергея Александровича «**Лимфоидные и миелоидные клетки с иммунорегуляторной активностью у пациентов в остром периоде ишемического инсульта**», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология»

Актуальность темы

Актуальность исследования не вызывает сомнения и обусловлена тем, что ишемический инсульт (ИИ) характеризуется широкой распространенностью и неуклонным ростом заболеваемости в развитых странах в связи с увеличением средней продолжительности жизни. Данная сосудистая патология характеризуется высокой летальностью и инвалидизацией. По данным Национального регистра инсульта 31% пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в постоянном уходе, 20% не могут самостоятельно ходить и только 8% возвращаются к прежней работе. Соответственно, поиск новых прогностических биомаркеров, а также выявление новых мишеней терапевтических воздействий при ИИ является важнейшим направлением научных исследований. Иммунный ответ на ишемическое поражение мозга играет ведущую роль в патогенезе ИИ. С этой точки зрения работа С.А. Морозова, посвященная изучению патогенетической и прогностической значимости лимфоидных и миелоидных клеток, вовлеченных в регуляцию воспалительного ответа, представляется несомненно актуальной.

Научная новизна исследования

В работе С.А. Морозова впервые проведен комплексный анализ субпопуляций иммунных клеток с регуляторной функцией - CD4+T-лимфоцитов (CD4+CD25^{hi}; CD4+IFN γ +), субпопуляций моноцитов (CD14++CD16-, CD14++CD16+, CD14+CD16++) и миелоидных супрессорных клеток (Lin-HLA-DR-CD33+; Lin-HLA-DR-CD33+CD66+; HLA-DR-CD14+). Автором получены новые данные о сопряженности исследуемых субпопуляций лимфоидных и миелоидных клеток с выраженностью системной воспалительной реакции, риском инфекционных осложнений, эффективностью функционального восстановления и исходом инсульта. Установлено, что повышенное количество CD4+CD25^{hi} и пониженное содержание CD4+IFN γ + более чем 2-кратно снижает риск развития инфекционных осложнений у больных со среднетяжелым и

тяжелым ИИ. Впервые продемонстрирована позитивная взаимосвязь иммуносупрессорных субпопуляций лимфоидных и миелоидных клеток с благоприятным исходом ИИ. В частности, выявлена прямая корреляция CD4+CD25^{hi} Т-клеток, М-МС (CD14+HLA-DR-) и ГМ-МС (Lin-HLA-DR-CD33+CD66+) с эффективностью функционального восстановления через 3 месяца после ИИ. Кроме того, установлено, что пациенты с благоприятным 3-месячным исходом характеризуются в остром периоде более высоким содержанием CD4+CD25^{hi} Т-клеток, более низким количеством CD4+IFN γ + Т-клеток, 4-хкратно меньшим индексом CD4+IFN γ + / CD4+CD25^{hi} и более высоким содержанием М-МС (CD14+HLA-DR-) в сравнении с оппозитной группой.

Научно-практическая значимость исследований

Результаты исследования С.А. Морозова свидетельствуют о том, что иммунный ответ на ишемическое повреждение головного мозга является важным фактором, определяющим характер течения постинсультного периода и эффективность функционального восстановления. Выявление изменений в содержании CD4+CD25^{hi} и CD4+IFN γ + клеток, субпопуляций моноцитов и миелоидных супрессорных клеток в первые двое суток после инсульта свидетельствует о раннем вовлечении иммунорегуляторных клеток в каскад воспалительных и протективных реакций, индуцированных ишемическим инсультом. Выявленная сопряженность благоприятного течения постинсультного периода (отсутствие инфекционных осложнений) с более высоким содержанием Т-клеток с супрессорной активностью (CD4+CD25^{hi}) и меньшим содержанием Т-клеток с провоспалительной активностью (CD4+IFN γ +) свидетельствует о протективном эффекте Treg в отношении развития инфекционных осложнений. Возрастание лимфоидных (CD4+CD25^{hi}) и миелоидных (CD14+HLA-DR-) клеток с иммуносупрессорной активностью сопряжено также с более эффективным функциональным восстановлением. При этом, учитывая прямую корреляционную зависимость CD4+CD25^{hi} Т-клеток с уровнем СРБ, при отсутствии таковой для моноцитарных миелоидных супрессоров, позитивный эффект CD14+HLA-DR- миелоидных супрессоров, по-видимому, опосредуется через механизм, не связанный с подавлением воспаления.

Практическая значимость работы заключается в выявлении потенциальных предикторов развития инфекционных осложнений и неблагоприятного исхода - соотношения CD4+IFN γ + / CD4+CD25^{hi} и моноцитарных миелоидных супрессоров. Автором также показана целесообразность комбинирования указанных показателей со шкалой NIHSS

для более точной оценки риска неблагоприятного течения постинсультного периода.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Полученные результаты могут использоваться как основа для дальнейшей разработки и апробации методов прогнозирования рисков инфекционных осложнений и эффективности функционального восстановления после ишемического инсульта. Кроме того, материалы диссертации могут быть включены в программы преподавания иммунологии в медицинских и биологических вузах.

Достоверность и обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Диссертация С.А. Морозова выполнена на высоком научном и методическом уровне. Проведенные исследования полностью соответствуют поставленной цели и задачам диссертации и выполнены в полном объеме. Достаточная выборка пациентов, продуманный дизайн (проспективное когортное обсервационное исследование), тщательный отбор пациентов с учетом критериев включения и исключения, использованием современных иммунологических методов (многоцветной проточной цитофлуориметрии) и соответствующая поставленным задачам статистическая обработка свидетельствуют о достоверности и обоснованности полученных результатов. Все положения, выносимые на защиту, подтверждены полученными результатами. Выводы подтверждены фактическим материалом и отражают суть проведенных исследований. Следует отметить личное участие автора во всех этапах клинической части работы (набор пациентов, оценка клинической картины, заполнение регистрационных карт). Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, неоднократно представлены и обсуждены на научных конференциях. Основные результаты исследований опубликованы в 5 печатных работах, включая 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Оценка содержания и завершенности диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле и включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение и выводы. Материал изложен на 123 страницах машинописного текста, иллюстрирован 34 таблицами и 6 рисунками. Библиографический указатель включает 209 источников, из них 207 зарубежных. 30% работ за последние 5 лет.

Во введении обоснована актуальность избранной темы, степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования. Далее

следует научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, результаты апробации материалов исследования, сведения о публикациях основных результатов.

Литературный обзор производит хорошее впечатление, свидетельствует об эрудиции автора, хорошо структурирован, логично выстроен, написан грамотным языком, свидетельствует о знании автором современной литературы и позволяет лучше оценить результаты исследований. Представлены современные сведения об иммунопатогенезе ИИ, роли клеток врожденного и адаптивного иммунитета в развитии деструктивных и протективных реакций. Большое внимание уделено субпопуляциям лимфоидных и миелоидных клеток, которые участвуют в регуляции воспалительного ответа и могут быть причастны к развитию постинсультной иммунодепрессии.

В разделе «материалы и методы» автор подробно описывает принципы отбора пациентов, подходы к оценке инфекционных осложнений и функционального восстановления. Далее дается детальное описание иммунологических методов и используемых методов статистической обработки. Для оценки влияния факторов и прогностической значимости используется расчёт относительных рисков и ROC-анализ. Видно, что используемые методы и подходы современны, адекватны и позволяют достичь решения поставленных задач.

В главе 3 описаны собственные результаты. Согласно гипотезе настоящего исследования о влиянии лимфоидных и миелоидных клеток на выраженность воспалительного ответа, первоначально (в 1-ом и 2-ом разделах третьей главы) иллюстрируется сопряженность воспалительной реакции (проявляющейся возрастанием абсолютного количества лейкоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарного индекса и С-реактивного белка) с тяжестью ИИ, развитием инфекционных осложнений и исходом инсульта, а также изменениями в содержании исследуемых субпопуляций клеток.

Далее (3-й и 4-й разделы 3 главы) достаточно убедительно показана сопряженность клеток с иммунорегуляторной активностью с инфекционными осложнениями, функциональным восстановлением и исходом инсульта.

В завершении (5-й раздел) показана прогностическая значимость Th1/Treg индекса и моноцитарных миелоидных супрессоров в качестве монопредикторов и в комбинации с клиническими шкалами оценки степени тяжести ишемического инсульта (NIHSS).

В главе «Обсуждение» проведено обоснованное сопоставление полученных результатов с данными литературы. Выводы и рекомендации

подтверждены полученными результатами, обоснованы и соответствуют цели и задачам исследования.

Раздел «заключение» посвящен подведению краткого итога проделанной работы.

Выводы работы полностью соответствуют представленным результатам.

В целом диссертация С.А. Морозова производит очень хорошее впечатление, она современна, высокотехнологична, конкретна, обладает внутренним единством, написана заинтересованно, хорошим литературным языком. Работа хорошо иллюстрирована, встречаются единичные опечатки, но они не умаляют достоинств работы. Принципиальных замечаний и вопросов к работе нет.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации. Основные положения, выносимые на защиту, и результаты диссертационного исследования представлены в 5 опубликованных печатных работах, включая 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Диссертационная работа по своему содержанию полностью соответствует специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Заключение

Диссертационная работа Морозова Сергея Александровича «Лимфоидные и миелоидные клетки с иммунорегуляторной активностью у пациентов в остром периоде ишемического инсульта» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решены поставленные научные задачи, имеющие значение для клинической иммунологии – продемонстрирована сопряженность субпопуляций CD4+Т-клеток, моноцитов и миелоидных супрессоров с системной воспалительной реакцией, риском инфекционных осложнений, функциональным восстановлением и исходом, а также определены наиболее информативные параметры, которые могут являться потенциальными прогностическими биомаркерами.

По своей актуальности, поставленным задачам, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности научных выводов диссертационная работа Морозова С.А. соответствует требованиям ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук в п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской

Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168). Автор достоин присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент:

Заведующая лабораторией

клеточных технологий НИИКЭЛ филиал

ФИЦ ИЦИГ СО РАН

доктор медицинских наук

Повещенко Ольга Владимировна

Повещенко Ольга Владимировна

630117, Россия, г.Новосибирск,

ул. Тимакова, 2,

тел. (383) 333-64-09,

<http://nikelsoramn.ru/>

E-mail: lymphology@niikel.ru

Доктор медицинских наук по специальности

03.03.04 – Клеточная биология, цитология,

гистология (медицинские науки)

Дата 24 мая 2021

Подпись д.м.н. Повещенко О.В. заверяю

И.о. ученого секретаря
НИИКЭЛ – филиал ИЦИГ СО РАН
Васильевна



Власова Наталья