



**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ**

Федеральное государственное  
бюджетное учреждение науки  
**ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ФИЗИОЛОГИИ**  
Уральского отделения Российской академии наук  
(ИИФ УрО РАН)

Первомайская ул., 106,  
г. Екатеринбург, 620049  
Тел./факс (343) 374-00-70  
e-mail:secretar@iip.uran.ru

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения науки Институт  
иммунологии и физиологии  
Уральского отделения Российской  
академии наук

*Соловьева*

д.ф.-м.н., профессор **О.Э. Соловьева**

«29» июня 2022 г.



*30.06.2022* № *16381/02-143*

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

## ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН) о научно-практической значимости диссертационной работы Беленюка Василия Дмитриевича «Особенности фенотипа клеток иммунной системы у больных перитонитом» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «14.03.09 – клиническая иммунология и аллергология».

### Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Беленюка В.Д. посвящена актуальной проблеме клинической иммунологии, поскольку распространённый гнойный перитонит (РГП) является одной из наиболее тяжелых инфекционно-воспалительных патологий, иммунопатогенез которого до конца не ясен. Известно, что при РГП значительную роль в формировании характера течения заболевания играют процессы, развивающиеся в иммунной системе. При РГП формируется ярко выраженная активация врожденного иммунитета, обусловленная высоким уровнем функциональной активности всех популяций фагоцитарных клеток. При этом может

отмечаться угнетение адаптивного звена иммунной системы, обусловленное совокупностью различных факторов. Есть сведения, что состояние иммунной системы больных РГП характеризуется снижением количества и активности Т-лимфоцитов, увеличением числа клеток врожденного иммунитета (но при снижении поглотительной функции нейтрофилов), дисиммуноглобулинемией в сторону снижения уровня IgA и увеличения содержания IgM и IgG. На основе нарушения баланса стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов клеток иммунной системы при перитоните, могут формироваться иммунодефицит-подобные состояния (иммунодисфункции). В связи с этим изучение особенностей иммунной реакции на абдоминальную инфекцию и поиск новых маркеров раннего прогнозирования исхода и течения заболевания является актуальным направлением исследований.

#### **Соответствие темы диссертации научной специальности**

Диссертационная работа Беленюка В.Д. выполнена в лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» и посвящена исследованию фенотипа основных популяций клеток врожденного и адаптивного иммунитета в зависимости от исхода распространенного гнойного перитонита. Согласно паспорта специальности: «медико-биологическая специальность, посвященная изучению иммунитета (системы защиты организма от биологической агрессии) и его нарушений (аллергии, иммунодефицитов, аутоиммунных процессов), а также созданию методов диагностики, профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями в системе иммунитета. Исследования и разработки, осуществляемые в рамках данной специальности, обеспечивают прогресс в понимании природы иммунной защиты и способствуют совершенствованию диагностики, профилактики и лечения заболеваний иммунной системы, которые затрагивают значительную часть человечества и имеют тенденцию к дальнейшему распространению». Исходя из паспорта специальности



тема диссертации «Особенности фенотипа клеток иммунной системы у больных перитонитом» на соискание степени кандидата биологических наук полностью соответствует научной специальности «14.03.09 – клиническая иммунология и аллергология» (биологические науки),

### **Достоверность полученных результатов**

Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне и представляет собой завершённое исследование. Сформулированные автором цель и задачи исследования достигнуты полностью. Научные положения, выносимые на защиту, базируются на изучении большого объёма экспериментального материала, достаточного для получения достоверных результатов. Современные методы исследования, тщательный анализ экспериментальных данных, адекватно подобранные методы современного статистического анализа убеждают в достоверности полученных результатов. Выводы обоснованы результатами исследований и четко сформулированы.

Основные положения диссертационного исследования представлены и обсуждены на научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири» ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» (Красноярск, 2016); Наука, промышленность, экология VII Молодежной школе-конференция (Шира 2017); 21 межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Абакан, 2018); XIX Всероссийском симпозиуме с международным участием «Сложные системы в экстремальных условиях» (Красноярск 2018); V Всероссийской научно-практической школе-конференции с международным участием «Иммунология в клинической практике» (Красноярск 2018); Всероссийской научно-практической школе-конференции с международным участием «Иммунология в клинической практике» (Красноярск 2019); Всероссийском конгрессе с международным участием «Иммунология в клинической практике» (Красноярск 2021); Научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты реабилитации иммунной системы» (Красноярск 2021); Научно-практической конференции «Инфекции и иммунитет. Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика у

детей и взрослых» (Красноярск 2022). По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 7 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертационных работ, в том числе индексируемых в базах Web of Science и Scopus, получен 1 патент.

### **Научная новизна работы**

Научная новизна диссертационной работы Беленюка В.Д. заключается в том, что впервые были установлены закономерности изменения соотношения классических и неклассических моноцитов в периферической крови у пациентов РГП в дооперационном периоде и после операции на фоне стандартной терапии, что характеризует повышение роли неклассической фракции данных клеток. Впервые продемонстрировано, что у пациентов с неблагоприятным исходом РГП в дооперационном периоде снижается содержание зрелых НК- и НКТ-клеток в периферической крови, как относительно контрольных диапазонов, так и относительно показателей пациентов с благоприятным исходом РГП. Впервые показано, что в дооперационном периоде при благоприятном исходе РГП выявлено повышение количества активированных Т-регуляторных клеток по сравнению с контрольным диапазоном и показателями больных с неблагоприятным исходом заболевания. Впервые продемонстрировано, что в дооперационном периоде и в течение двух недель после операции при благоприятном исходе РГП повышается количество  $CD62L^+$ Т-лимфоцитов по сравнению с контрольным диапазоном и показателями больных с неблагоприятным исходом заболевания. При этом у пациентов с неблагоприятным исходом РГП повышение числа активированных Т-регуляторных клеток в крови выявляется только на третьей неделе наблюдения. Получены новые данные о том, что у пациентов с неблагоприятным исходом РГП на фоне терапии в послеоперационном периоде количество общих В-лимфоцитов, наивных В-клеток и В2-лимфоцитов, а также В-клеток, экспрессирующих CD23-рецептор, значительно выше аналогичных параметров, как контрольной группы, так и пациентов с благоприятным исходом РГП.



## **Теоретическая и практическая значимость**

Теоретическая значимость диссертации Беленюка В.Д. заключается в расширении знаний об особенностях реакций клеток иммунной системы в зависимости от исхода РГП. Полученные результаты раскрывают взаимосвязь между нейтрофильными гранулоцитами, субпопуляциями моноцитов, NK-, NKT-клеток и процессами подавления адаптивного иммунитета и связанными с этими нарушениями. Определен вклад Th-клеток в течение воспалительного процесса при РГП. Практическая значимость работы заключается в том, что по результатам исследования фенотипического состава регуляторных Т-клеток и В-лимфоцитов, был предложен способ прогнозирования исхода течения распространенного гнойного перитонита (Цитометрический способ прогнозирования исхода распространенного гнойного перитонита // Патент на изобретение RU 2691742 С1, 18.06.2019. Заявка № 2018119060 от 23.05.2018).

## **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертация Беленюка В.Д. имеет классическую структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 44 таблицами и 19 рисунками. Список литературы включает 162 библиографических изданий (23 отечественный и 139 иностранный).

Во введении автор четко и убедительно формулирует все необходимые элементы диссертационного исследования: актуальность выбранной темы, цель, задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробацию результатов исследования. Положения, выносимые на защиту, отражают наиболее значимые результаты проведенного исследования.

Цель исследования сформулирована корректно и заключается в изучении закономерностей изменения фенотипа клеток иммунной системы у больных распространенным гнойным перитонитом и определении наиболее значимых

предикторов исхода заболевания. Поставленные задачи обоснованы целью и в оптимальной мере служат ее достижению.

Обзор литературы соответствует теме диссертации, достаточно полно раскрывает состояние проблемы и позволяет определить место и значение предпринятого исследования в системе существующих научных положений.

Материалы и методы, использованные в исследовании, являются современными, высокотехнологичными, описаны корректно и в достаточной степени подробно. Выбор методов обоснован целью, соответствует задачам, поставленным автором, и в оптимальной мере служат их решению и достижению цели.

В главе «Результаты собственных исследований» подробно и последовательно представлены результаты данного диссертационного исследования. В частности, изменение фенотипа клеток врожденной и адаптивной иммунной системы, уровни основных цитокинов и иммуноглобулинов в динамике лечения РГП в зависимости от исхода заболевания, а также способ прогноза исхода РГП на основании цитометрического анализа количества В1-лимфоцитов и регуляторных Т-клеток.

В главе «Обсуждение результатов исследования» автором проведен тщательный сравнительный анализ собственных результатов и данных, опубликованных в Российской и мировой научной литературе, что дает основание для формирования полноценных выводов.

В «Заключении» автор кратко обобщает полученные результаты.

Выводы сформулированы четко и логично, следуют из полученных данных, научно обоснованы и достоверны, соответствуют поставленным задачам и отражают основные положения диссертации.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертационной работы.

### **Замечания по работе и предложения дискуссии**

Принципиальных замечаний нет. Некоторые неточности не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Однако по результатам рецензии представленной диссертационной работы сформировался ряд вопросов уточняющего характера.



1. Как послеоперационная терапия пациентов с распространенным гнойным перитонитом влияет на реактивность клеток врожденного и адаптивного иммунитета?
2. В главе «Результаты собственных исследований» представлено большое количество корреляционных взаимосвязей между различными популяциями и субпопуляциями клеток иммунной системы. Так ли необходимо их такое полное перечисление? Все ли корреляционные полученные взаимосвязи были использованы при обсуждении результатов исследования и окончательных выводов?
3. Высокая информативность количества В1-лимфоцитов и регуляторных Т-клеток в прогнозе исхода РГП подтверждена результатами ROC-анализа. Каким образом из всего комплекса исследуемых параметров иммунной системы были выбраны именно эти два показателя? ROC-анализ проводился для всех исследуемых показателей?

Все эти вопросы ни сколько не снижают положительную оценку диссертационной работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Беленюка Василия Дмитриевича «Особенности фенотипа клеток иммунной системы у больных перитонитом», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «14.03.09 – клиническая иммунология и аллергология» является самостоятельным, завершённой научно-квалификационной работой, в котором содержится решение важной в научном и практическом плане, для указанной отрасли знаний (биологии), задачи: изучение закономерностей изменения фенотипа клеток иммунной системы у больных распространенным гнойным перитонитом и определение наиболее значимых предикторов исхода заболевания.

По своей актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Беленюк В.Д. полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (ред. от 01.10.2018, с изм. от 26.05.2020), предъявляемые к

кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности «14.03.09 – клиническая иммунология и аллергология».

Отзыв на диссертационную работу Беленюка Василия Дмитриевича, обсужден и одобрен на заседании Ученого Совета ИИФ УрО РАН протокол № 6 от «29» июня 2022 г.

Ведущий научный сотрудник лаборатории  
иммунологии воспаления ИИФ УрО РАН,  
д.м.н., профессор, ЗДН РФ



А.В. Зурочка

Подпись Зурочки Александра Владимировича заверяю

Главный специалист по кадрам ИИФ УрО РАН



Ю.А. Нахматуллина

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН). 620049, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.

Телефон (факс): +7(343)3740070.

E-mail: [iip@iip.uran.ru](mailto:iip@iip.uran.ru)

Сайт: [www.iip.uran.ru](http://www.iip.uran.ru)

29.06.2022г.