

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, профессора кафедры иммунологии ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Сесь Татьяны Павловны на диссертационную работу Беленюк Василия Дмитриевича «Особенности фенотипа клеток иммунной системы у больных перитонитом», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология

Актуальность работы

Диссертационная работа Беленюк Василия Дмитриевича «Особенности фенотипа клеток иммунной системы у больных перитонитом» посвящена актуальной проблеме клинической иммунологии и медицины в целом - выявлению закономерностей изменения фенотипа клеток иммунной системы у больных распространенным гнойным перитонитом и определению наиболее значимых иммунологических предикторов исхода заболевания.

Как известно, развитие перитонита сопровождается выраженными нарушениями процессов иммунорегуляции, такие нарушения могут проявляться на местном и системном уровнях и включать гиперактивацию или, напротив, супрессию клеток как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Далеко не все виды иммунологического дисбаланса на реактивной и токсической стадиях развития данной патологии изучены, недостаточно оценен вклад таких нарушений в клиническое течение и прогноз заболевания.

Научная новизна

В работе впервые выявлен целый ряд изменений в числе клеток врожденного и адаптивного иммунитета у больных распространенным гнойным перитонитом в зависимости от клинического течения заболевания - к их числу относятся нейтрофилы, моноциты, NK- и NKT-клетки, T регуляторные лимфоциты, субпопуляции В лимфоцитов.

Выполненные в работе клинико-иммунологические сопоставления позволили автору выявить ряд наиболее значимых иммунологических параметров, достоверно различающихся у больных с благоприятным и относительно неблагоприятным течением заболевания:

- при благоприятном исходе РГП выявлено повышение числа активированных Т-регуляторных лимфоцитов по сравнению с показателями у больных с неблагоприятным исходом заболевания;
- при благоприятном исходе РГП в крови больных повышается число CD62L+Тлимфоцитов по сравнению с этими показателями при неблагоприятных исходах заболевания;
- при неблагоприятных исходах РГП на фоне терапии в послеоперационном периоде число общих В-лимфоцитов, наивных В-клеток и В2-лимфоцитов, а также В-клеток, экспрессирующих CD23-рецептор, значительно выше соответствующих показателей у пациентов с благоприятным исходом РГП;
- при неблагоприятных исходах РГП в плазме крови больных отмечено одновременное повышение концентраций провоспалительного IL-8, и противовоспалительного IL-10, что приводит к усугублению воспалительного процесса и торможению Т-клеточного иммунного ответа.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Представленные в работе данные позволяют установить новые закономерности, способствующие более глубокому пониманию роли нарушений процессов иммунорегуляции в патогенезе распространённого гнойного перитонита и его исходов.

Практическая значимость работы заключается в том, что по результатам исследования фенотипического состава регуляторных Т-клеток и В-лимфоцитов предложен способ прогнозирования исхода течения распространённого гнойного перитонита (Цитометрический способ прогнозирования исхода распространённого гнойного перитонита // Патент на изобретение RU 2691742 С1, 18.06.2019. Заявка № 2018119060 от 23.05.2018).

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

В работе проведены иммунологические исследования образцов периферической крови, полученных от 35 пациентов (среднего возраста 49,6 лет) с острыми хирургическими заболеваниями и травмами органов брюшной полости, осложнившимися РГП.

На основании Мангеймского индекса перитонита (МИП) заболевание у всех обследованных пациентов характеризовалось как перитонит средней тяжести и тяжёлый. Из исследования исключали больных РГП, развившемся вследствие острого деструктивного панкреатита (панкреонекроза); острого

нарушения мезентериального кровообращения различного генеза; онкологических заболеваний органов брюшной полости.

На основании анализа исхода заболевания пациенты были разделены на две группы: в 1 группу вошли больные с благоприятным исходом РГП (n=21); во 2 группу – больные с неблагоприятным исходом РГП (n=14).

Образцы крови забирались утром натощак, в дооперационном периоде, а также в динамике - на 7-е, 14-е и 21-е сутки после операции.

Группу контроля составили 38 относительно здоровых лиц (среднего возраста 45,3 года).

В работе использовали современные методы исследования: иммунофенотипирование с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, США)) проводили на проточном цитофлуориметре Cytomics FC-500 (Beckman Coulter, USA). В каждой пробе анализировали не менее 50000 клеток. Фагоцитарную активность оценивали с помощью проточной цитометрии с использованием прямой четырехцветной иммунофлуоресценции цельной периферической крови. Уровни цитокинов и иммуноглобулинов определяли иммуноферментным методом, с применением тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» г. Новосибирск. Статистический анализ результатов производили с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и GraphPad Prism 8.

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ, индексируемых в базах Web of Science, Scopus и РИНЦ, получен 1 патент.

Результаты работы представлены на многочисленных конференциях, в том числе, с международным участием.

Все исследования выполнялись при непосредственном участии автора в рамках темы государственного задания «Изучение распространенности и механизмов развития иммунометаболических нарушений у населения Сибири» (№ госрегистрации 0356-2017-0045, НИОКТР № госрегистрации 01201351110).

Анализ содержания работы

Диссертация Беленюк Василия Дмитриевича «Особенности фенотипа клеток иммунной системы у больных перитонитом» построена по общепринятому плану, изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из

введения, обзора литературы, описания методов исследования, глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 19 рисунками.

В обзоре литературы приведены современные представления о роли клеток иммунной системы в патогенезе перитонита; в главе материалы и методы подробно описаны группы обследованных, указаны клинические критерии включения и исключения, подробно представлены методы выполненных в работе иммунологических исследований, а также методы статистической обработки данных. Глава «Результаты собственных исследований» включает описание полученных автором данных, характеризующих:

- фенотип и фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов у больных РГП в зависимости от исхода послеоперационного периода;
- особенности фенотипа NK- и NKT-клеток в динамике послеоперационного периода в зависимости от исхода РГП;
- изменение фенотипа Т-клеток крови у больных в зависимости от исхода РГП;
- изменение фенотипа В-лимфоцитов у больных РГП в динамике послеоперационного периода в зависимости от исхода заболевания.
- разработанный «Способ прогнозирования исхода распространенного гнойного перитонита».

В главе «Обсуждение результатов исследования» оценены:

- особенности фенотипического состава клеток иммунной системы;
- особенности фенотипического состава клеток иммунной системы;
- взаимодействие клеток врожденного и приобретенного иммунитета.

Работу завершают:

- заключение;
- выводы, отражающие основные результаты работы;
- список сокращений;
- список использованных источников, включающий 162 источника.

Общая оценка работы и ее соответствие требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям

Диссертация Беленюк Василия Дмитриевича «Особенности фенотипа клеток иммунной системы у больных перитонитом» представляет собой важное, профессионально выполненное исследование, соответствующее статусу научно-квалификационного труда. По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для

публикации материалов диссертационных работ, индексируемых в базах Web of Science, Scopus и РИНЦ, получен 1 патент.

Материалы диссертации неоднократно докладывались на научных конференциях, форумах, школах всероссийского и международного значения, что свидетельствует о высоком уровне выполненных автором исследований.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

Вопросы и замечания по содержанию диссертации

К числу замечаний, не умаляющих значимость представленной работы, можно отнести некоторые обороты, как например, фраза на стр.29 «было решено исследовать пациентов с распространенным гнойным перитонитом различной степени тяжести».

Хотелось бы узнать мнение автора на следующие вопросы:

- Каковы, на ваш взгляд, основные иммунорегуляторные механизмы, способствующие снижению риска развития неблагоприятных исходов РГП при прочих равных условиях?
- Почему, на ваш взгляд, наиболее важную прогностическую роль для оценки возможных исходов распространенного гнойного перитонита играет соотношение числа В-лимфоцитов и Т-регуляторных клеток?

Заключение

Диссертационная работа Беленюк Василия Дмитриевича «Особенности фенотипа клеток иммунной системы у больных перитонитом» является самостоятельным завершенным научным трудом, выполненном на высоком научно-методическом уровне и представляющим интерес для решения важной проблемы современной клинической иммунологии.

По актуальности, новизне, научно-практической значимости, степени достоверности результатов и объему исследований диссертационная работа Беленюк Василия Дмитриевича «Особенности фенотипа клеток иммунной системы у больных перитонитом» полностью соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от

01 октября 2018г. №1168), предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук, профессор

Профессор кафедры иммунологии ФБГОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский государственный

медицинский университет

имени академика И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации



Сесь Татьяна Павловна

Адрес:

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Подпись доктора биологических наук, профессора кафедры иммунологии
ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации Сесь Татьяны Павловны удостоверяю.

