

## **Отзыв научного консультанта о соискателе ученой степени доктора медицинских наук Фефеловой Е.В.**

Фефелова Елена Викторовна в 1990 году с отличием окончила ЧГМА, в 1994 – аспирантуру на кафедре патологической физиологии. С 1992 года работает в ЧГМА – ассистентом кафедры патологической физиологии, затем, с 2003 года и по настоящее время – доцентом кафедры.

В 1997 г. Фефелова Е.В. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Влияние полипептидов, выделенных из рога сайги, на иммунитет, гемостаз и неспецифическую резистентность организма».

Елена Викторовна успешно сочетает научно-исследовательскую и педагогическую деятельность. На высоком методическом и научном уровне она читает курс лекций по патологической физиологии на стоматологическом, лечебном и педиатрическом факультетах.

Е.В.Фефелова – принципиальный, ответственный сотрудник, пользующийся заслуженным авторитетом среди коллег, студентов, она обладает широким кругозором, занимается самообразованием, активно повышает свой педагогический уровень. Она внедряет в учебный процесс инновационные технологии, что развивает познавательную активность студентов.

По характеру выдержана, общительна, отзывчива, добросовестна. С коллегами по работе корректна, в общении пользуется их глубоким уважением. Проявляет себя высокоорганизованным и ответственным работником, доводит все запланированные дела до конца. По складу характера трудолюбивый человек, требовательный к себе. Являясь доцентом кафедры, Елена Викторовна активно помогает молодым коллегам в организации научно-исследовательской деятельности, экспериментальной работы, повышению педагогической квалификации.

Во время выполнения научной работы «Патогенетические эффекты гипергомоцистеинемии в эксперименте и клинике» успешно и целенаправленно освоила достаточно большое количество физиологических, иммунологических и гемостазиологических экспериментальных методов исследований в области патофизиологии местного и системного воспалительного процесса; основательно проработала литературу по общим проблемам воспаления, физиологии и патологии иммунитета, гемостаза, частным вопросам влияния экзогенной гипергомоцистеинемии на организм человека в целом.

Соискателем проведено комплексное исследование 111 пациентов с диагнозом ишемическая болезнь сердца и 60 с диагнозом гипертоническая болезнь, 23 человека, страдающих хроническим риносинуситом в стадии рецидива и ремиссии. Группу здоровых лиц составили 91 волонтер. В эксперимент *in vivo* включено 80 животных, у 20 из которых был индуцирован иммунодефицит. Изучался ответ клеток периферической крови 15 относительно здоровых, некурящих добровольцев – мужчин, средний возраст которых составил  $35,4 \pm 4,7$  лет и 16 больных ишемической болезнью сердца (стабильная стенокардия 2 функционального класса) и фибробластов (культура фибробластов человека линии М-22) в экспериментах *in vitro*.

Новизна исследования заключается в том, что высокие концентрации гомоцистеина и гомоцистеина-тиолактона вызывают снижение числа Т-хелперов и увеличение цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-НК в культуре периферической крови здоровых и больных ИБС. При этом наблюдается увеличение количества клеток, несущих молекулы адгезии (CD162, CD62L, ICAM-1), а также увеличение CD25 и CD127 позитивных Т-хелперов как в культуре клеток здоровых, так и больных ИБС.

Показана неравномерность активационного апоптоза в различных субпопуляциях лейкоцитов под влиянием аминотиолов. Так, гипергомоцистеинемия в общей популяции лейкоцитов периферической крови

вызывает в большей степени появление аннексин V-позитивных клеток, чем глутамат. При этом, внесение в культуру клеток глутамата вызывало максимальный рост числа лейкоцитов, экспрессирующих поверхностный рецептор FAS и клеток, содержащих Vcl-2. В моноцитах крови аминокислоты не вызывают активацию апоптического процесса. Нейтрофилы и лимфоциты здоровых и больных ИБС реагируют на внесение гомоцистеина и гомоцистеин-тиолактона по-разному.

На культуре фибробластов продемонстрирована дуалистичность влияния различных доз гомоцистеина. Так, диапазон концентраций гомоцистеина от 12,5 до 25,0 мкмоль/л усиливается пролиферация фибробластов, в то время, как доза в 50,0 мкмоль/л вызывает их гибель, накопление в культуральной среде HSP70, IL-6 и резкое снижение IL-10.

Фефеловой Е.В. получен комплекс сывороточного альбумина крысы и человека с гомоцистеином и гомоцистеин-тиолактоном в условиях *in vitro* и установлено, что у животных при введении в организм экзогенного гомоцистеина и гомоцистеин-тиолактона наблюдается резкое повышение титра аутоантител к альбумину модифицированному гомоцистеином.

Елена Викторовна установила, что изменения в иммунограмме у интактных и иммунодефектных животных под влиянием повышенных доз аминокислот носят однонаправленный характер: однократное введение гомоцистеина сопровождается выраженным снижением числа Т-лимфоцитов и их субпопуляций. Постоянная гипергомоцистеинемия на протяжении 9 суток вызывает увеличение общего числа лимфоцитов, за счет цитотоксических Т-лимфоцитов.

Е.В. Фефелова впервые обнаружила, что гипергомоцистеинемия вызывает рост числа эндотелиоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, фибробластов несущих на своей поверхности тканевой фактор.



Диссертант впервые указала, что наиболее высокий уровень окисленных липопротеидов и аутоантител к ним зафиксирован у здоровых людей в возрасте от 18 до 35 лет. Их концентрация зависит от стажа курения (максимален при стаже 10 и более лет), от тяжести ИБС и стадии гипертонической болезни.

Активация единой клеточно-гуморальной системы защиты организма при экзогенной гипергомоцистеинемии в первую очередь направлена на локализацию повреждения, элиминацию повреждающего фактора и восстановление нарушенной структуры и функции ткани. Но при этом, развившаяся гиперкоагуляция способствует развитию тромбоэмболических осложнений, активация иммунной системы – образованию аутоантител к собственным структурам организма и запуску аутоиммунных процессов, в том числе атеросклерозу, стимуляция неспецифической резистентности организма – ускорение процесса перекисного окисления липидов, интенсификация образования лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов, повышенному синтезу хемокинов, факторов роста, повышенная выработка IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  усиливает вторичную альтерацию и приводит к воспалительному каскаду событий, влияющих на течение фолатного цикла, что приводит к развитию ГГЦ, замыкая порочный круг.

Таким образом, Фефелова Е.В. расширила представления о механизмах действия гомоцистеина и гомоцистеина-тиолактона, приводящих к изменению фенотипа, экспрессии молекул адгезии и активации клеток периферической крови; к стимулированию программированной гибели клеток, развитию гиперкоагуляции и инициированию аутоиммунного процесса, активации единой клеточно-гуморальной системы защиты организма.

Результаты исследований, проведенных Е.В. Фефеловой, используются при проведении практических занятий («Дисфункция эндотелия», «Атеросклероз: этиология, патогенез, клинические проявления, принципы терапии. Современные теории развития атеросклероза») и чтении лекций на

кафедрах патологической физиологии («Атеросклероз. Теории, механизмы развития, последствия для организма»).

Основное содержание, положения диссертационной работы отражены в 44 печатной работе, общим объемом 17,03 п.л., в том числе 21 в ведущих рецензируемых научных журналах, входящих в список, определенный ВАК Минобрнауки России для публикации результатов работ на соискание ученой степени доктора наук, 3 из которых находятся в международных базах цитирования (SCOPUS, Pubmed, Springer, WoS. Q3-4), 2 публикации в зарубежных журналах (SCOPUS, Pubmed Q2).

Отзыв дан для представления в диссертационный совет Д 208.118.02.

3 марта 2021г.

Заведующий кафедрой  
патологической физиологии  
ФГБОУ ВО ЧГМА, профессор,  
доктор медицинских наук (e-mail:  
[thybikov@mail.ru](mailto:thybikov@mail.ru); тел. +7  
9141448653)



Цыбиков Намжил Нанзатович



Подпись Н.Н. Цыбикова заверяю



Начальник отдела кадров  
ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава  
России

Коржова Т.А.

(672000, Россия, г. Чита, ул.

Горького, 39а, тел. +7 (3022) 32 00 85)