

МИНЗДРАВ РОССИИ
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России)
Муравьева-Амурского ул., д. 35, г.Хабаровск, 680000
тел. (4212) 30-53-11; факс (4212) 32-55-92
E-mail: rec@mail.fesmu.ru http://www.fesmu.ru
ИНН 2721020896 КПП 272101001 ОГРН 1032700296078

«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор ФГБОУ ВО ДВГМУ
Минздрава России,
член-корреспондент РАН,
д.м.н., доцент
Жмеренецкий Константин Вячеславович



ОТЗЫВ
ведущей организации
о научно-практической ценности диссертации
Фефеловой Елены Викторовны «Патогенетические эффекты
гипергомоцистеинемии в эксперименте и клинике», представленной на
соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности:
14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность избранной темы

Несмотря на достижения в диагностике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, во всем мире остается высокая смертность и инвалидизация этой группы больных. Это делает актуальными исследования, направленные на раскрытие патогенетических звеньев формирования и прогрессирования атеросклеротического процесса, гипертонической болезни, хронической сердечной недостаточности. Установлена связь между высоким уровнем гомоцистеина и возникновением инфаркта миокарда, хронической артериальной недостаточностью атеросклеротического происхождения, тромботическими осложнениями во время беременности, патологией почек, аутоиммунными заболеваниями. Гипергомоцистеинемия выявляется у 2-10% населения стран Европы и США и у 10-50% населения Российской Федерации.

В настоящее время доказан целый ряд неблагоприятных биологических эффектов повышенного уровня гомоцистеина, которые могут иметь значение в патогенезе как системных (сосудистых), так и локальных (тканевых) нарушений. Это такие явления, как повреждение эндотелия и развитие эндотелиальной дисфункции, активация пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток, усиление воспалительной реакции в ответ на

гибель эндотелия, активация системы свертывания крови, свободнорадикальных процессов в организме и т.д. Однако, основная масса исследований, противоречивых по своим результатам, посвящена изучению последствий гипергомоцистеинемии (ГГЦ), развившейся вследствие нарушения метаболизма метионина, что приводит к повышению уровня этого аминотиола первоначально внутри клетки. Влияние экзогенной ГГЦ на функционирование различных клеток организма практически не изучено, что представляет несомненный интерес не только для теории, но и практической медицины.

Это определяет актуальность и необходимость изучения патогенетических эффектов ГГЦ, что имеет фундаментальное значение для понимания патофизиологии атеросклероза и гипертонической болезни.

Цель и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту, сформулированы конкретно.

Новизна исследования и полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Работа актуальна для патофизиологии, в частности, и для медицины и медицинской биологии, в целом, так как полученные соискателем данные о клеточно-молекулярных эффектах ГГЦ в эксперименте и клинике, позволяют решить научную проблему.

Е.В. Фелеловой доказано, что ГГЦ вызывает увеличение количества клеток, несущих молекулы адгезии (CD162, CD62L, ICAM-1), а также увеличение CD25 и CD127 позитивных Т-хелперов, как в культуре клеток здоровых лиц, так и больных ИБС.

В диссертационной работе впервые показана неравномерность активационного апоптоза в различных субпопуляциях лейкоцитов под влиянием аминотиолов. Нейтрофилы и лимфоциты здоровых и больных ИБС реагируют на внесение гомоцистеина и гомоцистеина-тиолактона по-разному.

Фелелова Е.В. показала, что в диапазоне 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.

Диссертантом 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.

В диссертационной работе установлено, что изменения в иммунограмме у интактных и иммунодефектных животных под влиянием повышенных доз аминотиолов 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. Фелова 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 ГГЦ, в первую очередь, направлена на локализацию повреждения, элиминацию повреждающего фактора и восстановление нарушенной структуры и функции ткани. Однако, развившаяся гиперкоагуляция способствует тромбоэмболическим осложнениям; активации иммунной системы – образованию аутоантител к собственным структурам организма и запуску аутоиммунных процессов, в том числе, атеросклерозу; стимуляции неспецифической резистентности организма – ускорению процесса перекисного окисления липидов, интенсификации образования лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов, повышенному синтезу хемокинов, факторов роста, повышенной выработке IL-1 β , IL-6, TNF- α , что усиливает вторичную альтерацию и приводит к воспалительному каскаду событий, влияющих на течение фолатного цикла. Это определяет развитие вторичной ГГЦ, замыкая порочный круг.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Фелова Е.В. расширила представления о механизмах действия гомоцистеина и гомоцистеина-тиолактона, приводящих к изменению фенотипа лейкоцитов периферической крови, 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.

Полученные Е.В. Феловой сведения раскрывают новые механизмы возникновения и развития атеросклероза и гипертонической болезни. При соответствующей клинической апробации, результаты исследования могут являться основой для внесения дополнений в алгоритм диагностики атеросклеротического процесса, что позволит выявлять факторы риска тяжелого течения заболевания с ранних этапов его развития.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты работы могут быть использованы в курсах лекций для студентов биологических и медицинских факультетов университетов и медицинских институтов, а также могут быть использованы при составлении методических рекомендаций для студентов медицинских ВУЗов и врачей.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Диссертационная работа Фефеловой Е.В. базируется на большом объеме первичного материала. Проведено комплексное исследование 111 пациентов с диагнозом ишемическая болезнь сердца и 60 пациентов 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. В экспериментах *in vitro* 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), а также фибробластов (культура фибробластов человека линии М-22).

В работе использованы современные лабораторные методы исследования, адекватные поставленным автором задачам.

Объем проведенных исследований вполне достаточен, а результаты репрезентативны и проанализированы с привлечением современных методов статистического анализа. Степень достоверности полученных результатов диссертации подтверждается их теоретическим анализом, личным участием автора во всех исследованиях, публикацией материалов диссертации в статьях и докладах на научных конференциях.

Так, по результатам исследования опубликовано 44 печатных работ, 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; 5 публикаций в журналах, входящих в международные базы цитирования.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Работа оформлена в традиционном стиле. Оформление соответствует ГОСТ Р 7.0.11-2011. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов; главы, посвященной изложению результатов собственных исследований; обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Библиографический аппарат диссертации также оформлен в соответствии с действующими государственными стандартами.

В литературном обзоре, включающем 2 раздела, анализируются известные данные о повреждающем действии на организм человека и животных ГГЦ и функционировании единой клеточно-гуморальной системы защиты организма в условиях нормы и патологии. Литературный обзор написан хорошим научным языком и свидетельствует о знании диссертантом отечественных и зарубежных публикаций по изучаемой проблеме.

Во второй главе приводится подробная характеристика экспериментальных групп, клинического материала и методы исследования. Следует отметить, что диссертантом использованы надежные методы исследования, которые отличаются высокой чувствительностью и специфичностью.

Полученные результаты обрабатывались современными методами статистического анализа.

Третья глава посвящена изложению результатов собственных исследований и разделена на 4 подглавы. Эта часть диссертации хорошо иллюстрирована таблицами и графиками, что облегчает восприятие материала диссертационного исследования. В ней соискатель доказывает, что:

1. Повышенные концентрации гомоцистеина оказывают влияние на организм человека, проявляющееся как в развитии системной воспалительной реакции, так и в изменении местных признаков воспаления.
2. Гипергомоцистеинемия индуцирует окислительный стресс, вызывает развитие дисфункции иммунного ответа и гиперкоагуляции в экспериментах *in vivo*.
3. Гомоцистеин и гомоцистеин-тиолактон вызывают модификацию белковых структур организма. Организм на этот процесс отвечает выработкой аутоантител.
4. Отдельные виды лейкоцитов условно здоровых добровольцев и больных ИБС по разному отвечают на высокие концентрации гомоцистеина и гомоцистеина-тиолактона.

Заключительная глава посвящена обсуждению полученных результатов и сопоставлению полученных в работе данных с уже имеющимися в литературе сведениями. Работа завершается выводами, которые отражают основные результаты выполненного исследования и логично вытекают из них.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата диссертации Феловой Елены Викторовны на тему «Патогенетические эффекты гипергомоцистеинемии в эксперименте и клинике», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология, соответствует всем положениям диссертации и в полной мере отражает все аспекты научного исследования.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Соискатель имеет 44 печатную работу, 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); остальные – в материалах конференций различного уровня. Публикации в полной мере отражают результаты диссертационного исследования.

Замечания

Диссертация производит впечатление добротного научного исследования, имеющего большую теоретическую и практическую значимость. Значимых замечаний и вопросов по диссертации нет.

Заключение

В целом, по итогам рассмотрения диссертационной работы Фефеловой Елены Викторовны на тему «Патогенетические эффекты гипергомоцистеинемии в эксперименте и клинике», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология, можно сделать заключение, что это клиничко-лабораторное исследование, посвященное изучению патофизиологических эффектов гипергомоцистеинемии в эксперименте и клинике, анализу патогенетической роли гипергомоцистеинемии в инициации ответа единой клеточно-гуморальной системы защиты организма, и соответствует паспорту специальности 14.03.03 – патологическая физиология, а именно пунктам:

2. Изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний.

3. Анализ механизмов саногенеза, направленных на предотвращение повреждающего действия патогенного агента на организм, его органы и системы, изучение причин и особенностей взаимной трансформации саногенетических и патогенетических механизмов.

9. Изучение этиологии, патогенетических и саногенетических механизмов при заболеваниях конкретных органов и систем, а также патогенетических основ их клинической симптоматики.

Диссертационная работа Фефеловой Е.В. по своей актуальности, глубине, количеству и качеству проведенных исследований, новизне, научно-практической значимости отвечает критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым ВАК Минобрнауки РФ к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, так как является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема, раскрывающая клеточно-молекулярные эффекты гипергомоцистеинемии в эксперименте и клинике. Исследование имеет важное значение, как для специальности патологической физиологии, так и для медицины, в целом, а ее автор Фефелова Елена Викторовна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры нормальной и патологической физиологии Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 8а от 20 апреля 2021 года).

Заведующая кафедрой нормальной
и патологической физиологии ФГБОУ ВО
«ДВГМУ» Минздрава России,
проректор по научной работе,
доктор медицинских наук, профессор



Сазонова Елена Николаевна

Адрес: 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35
Телефон рабочий: 8(4212)305-311
E-mail: sazen@mail.ru

Личную подпись Е.Н. Сазоновой удостоверяю

Начальник отдела кадров
ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России



Е.А. Шишимакова