

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Шолохова Леонида Федоровича на диссертацию Фефеловой Елены Викторовны на тему: «Патогенетические эффекты гипергомоцистеинемии в эксперименте и клинике», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология.

Актуальность избранной темы

В связи с тем, что патология сердечно-сосудистой системы остается основной причиной заболеваемости и смертности населения во всем мире, поиск новых факторов риска, идентификация которых позволила бы влиять на уровень смертности от этих заболеваний, является сегодня актуальным направлением в медицине. В настоящее время клинические и популяционные исследования доказали, что гипергомоцистеинемия является таким же мощным независимым фактором риска развития атеросклероза, как и гиперхолестеринемия, курение и артериальная гипертензия. Это привело к возникновению гомоцистеиновой теории атеросклероза, согласно этой теории холестерин и липопротеины низкой плотности участвуют в атерогенезе как переносчики гомоцистеина (НСУ) в форме НСУ- агрегатов.

Гипергомоцистеинемия может быть наследственным заболеванием или возникать в случаях повреждения одного из ферментов, вовлеченных в метионин-гомоцистеиновый цикл, из-за дефекта, недостаточности, перегрузки ферментной системы или в результате комбинации перечисленных причин. В настоящее время известно, что гомоцистеин может способствовать окислению липопротеинов низкой плотности, нарушению функции эндотелия, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, активации тромбоцитов и коагуляционного каскада,

Открытым, однако, остается вопрос, является ли гипергомоцистеинемия самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний или повышение уровня гомоцистеина есть следствие других состояний, предрасполагающих к развитию сердечно-сосудистой патологии, таких как курение, наличие сахарного диабета и артериальной гипертензии.

В связи с этим работа Фефеловой Е.В, безусловно, актуальна.

Достоинством представленной диссертации является тот факт, что повреждающее действие высоких концентрации гомоцистеина рассматривается с позиций экзогенной гипергомоцистеинемии на разных уровнях – клеточном, тканевом, системном, организменном.

Цель и задачи работы поставлены и сформулированы четко, полностью раскрыты. Выводы конкретны, соответствуют поставленным задачам исследования.

Научная новизна исследования диссертационного исследования неоспорима и заключается в комплексной оценке повреждающего действия

гипергомоцистеинемии и активации единой клеточно-гуморальной системы защиты организма как ответ на это. Диссертантом показано, что высокие концентрации гомоцистеина изменяют фенотип и функциональную активность иммунокомпетентных клеток, вызывают гибель лейкоцитов, миокардиоцитов как путем апоптоза, так и некроза.

Кроме того, в работе убедительно показано, что гомоцистеин в диапазоне концентраций от 12,5 до 25,0 мкмоль/л усиливает пролиферацию фибробластов, а в дозе 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.

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.

Теоретическая и практическая значимость работы бесспорны. Автором выявлены патогенетические связи повреждающего действия экзогенной гипергомоцистеинемии, приводящего к изменению фенотипа и функциональной активности лейкоцитов периферической крови, экспрессии молекул адгезии, стимулированию программированной гибели клеток, развитию гиперкоагуляции и иницированию аутоиммунного процесса, активации единой клеточно-гуморальной системы защиты организма.

Полученные данные раскрывают новые механизмы возникновения, развития атеросклероза и гипертонической болезни.

Степень обоснованности научных положений, выводов, сформулированных в диссертации, их достоверность

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений, поскольку проанализировано достаточное количество фактических данных, полученных автором самостоятельно. В работе использованы современные информативные клинические и лабораторные методы исследования. Статистическая обработка полученных результатов выполнена корректно: использованы непараметрические методы, являющиеся предпочтительными для медико-биологических исследований.

Все результаты диссертационного исследования освещены в печати: опубликовано 44 печатные работы, 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 находятся в международных базах цитирования.

Автореферат и публикации соискателя в полной мере соответствуют основным положениям, выводам и рекомендациям диссертации.

Структура представленной работы классическая.

Литературный обзор выполнен автором с использованием достаточного количества современных отечественных и зарубежных источников. Соискатель глубоко и всесторонне проанализировал существующие теории патогенеза повреждающего действия гипергомоцистеинемии, представляя пробелы в имеющихся исследованиях. Местами в обзоре встречаются стилистические неточности.

В главе «Материалы и методы исследования» обстоятельно описаны изучаемые группы и используемые клинические и лабораторные методы. Изыскания проведены в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием в качестве субъектов людей и животных.

Глава «Собственные исследования» состоит из четырех частей. Результаты изложены автором последовательно, логично, материал представлен в большей степени в таблицах. Каждая часть главы содержит обоснованное резюме.

В главе «Заключение» диссертант подробным образом обсуждает собственные результаты, сопоставляя их с работами других авторов. Суждения соискателя последовательны, аргументированы. Итоги собственной работы рассматриваются критично, с разных ракурсов.

Анализ представленной диссертации позволяет дать ей положительную оценку, однако есть ряд вопросов:

Согласно полученным данным, внесение гомоцистеина в культуру клеток периферической крови изменяет фенотип Т-лимфоцитов. Какой конкретный механизм изменения антигенного состава клеток предполагается в данном случае?

Какие у Вас существуют доказательства аутоантигенности окисленных липопротеидов?

Заключение. Диссертация Фефеловой Елены Викторовны «Патогенетические эффекты гипергомоцистеинемии в эксперименте и клинике», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы, раскрывающей клеточно-молекулярные эффекты гипергомоцистеинемии. Соискателем установлены патогенетические взаимосвязи между повреждающим действием гипергомоцистеинемии и активацией единой клеточно-гуморальной системы защиты при атеросклерозе и гипертонической болезни, что имеет существенное значение для специальности «патологическая физиология». Эти научные результаты соответствуют п. 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» и п. 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» паспорта специальности: 14.03.03 – патологическая физиология (медицинские науки).

Диссертационная работа Е.В. Фефеловой «Патогенетические эффекты гипергомоцистеинемии в эксперименте и клинике» по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. №335, с изменениями Постановления Правительства РФ от 01.10.2018г. №1168), предъявляемым к докторским диссертациям, а сам соискатель достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Официальный оппонент:

д.м.н., профессор, заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
(Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, а/я 221.
телефон: 8 (3952) 20-73-67; e-mail: lfshol@mail.ru)
«28» мая 2021 г.

Шолохов
Шолохов Леонид Федорович

Подпись и данные о д.м.н., профессоре Шолохове Л.Ф. заверяю:
Ученый секретарь ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»,
к.б.н.

Рашидова
Рашидова Мария Александровна

«28» мая 2021 г.

Подпись *Шолохова Л.Ф.*
удостоверяю *Рашидовой М.А.*
Начальник отдела кадров



Масарова О.Н.