

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования
«Казанский государственный медицинский
университет»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации

д.м.н., профессор



Д.И. Абдулганиева

«30» мая 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Яцкова Игоря Анатольевича «Роль катепсина G и дисбаланса липополисахарид-связывающих систем в патогенезе острого вирусного SARS-CoV-2-поражения лёгких», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. (14.01.25) Пульмонология

Актуальность темы выполненной работы. Пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, продолжает оставаться глобальной медико-социальной проблемой, несмотря на успехи фундаментальной и практической медицины по разработке эффективных методов лечения и профилактики COVID-19.

Течение данного заболевания, формирование так называемого Лонг-ковида и постковидного синдрома остается труднопредсказуемой задачей для современной медицины. Все это побуждает исследователей к поиску новых звеньев патогенеза COVID-19 и молекул, способных потенцировать

патологическое влияние вируса на организм хозяина и самоподдерживать патогенетические процессы после элиминации вируса.

По данным литературы известно о возможности липополисахарида (ЛПС) грамнегативной флоры индуцировать запуск мощного провоспалительного ответа, поражение сосудистого эндотелиального барьера, нарушения гемостаза и микроциркуляции при ряде патологий, однако в контексте новой коронавирусной инфекции этот аспект практически не исследован, а имеющиеся на данный момент единичные публикации достаточно противоречивы.

Эффект ЛПС на клетки организма хозяина в основном опосредован путем взаимодействия эндотоксина через толл-подобные рецепторы 4 типа, а также непосредственно через растворимый вариант рецепторов CD14 на клетки немиелоидного ряда. Изучение данных типов рецепторов и их особенностей при новой коронавирусной инфекции на данный момент не проводилось.

Также при SARS-CoV-2 доказан факт участия нетоза нейтрофильных гранулоцитов в формировании локального воспаления и микротромботических процессов, что делает перспективным направлением изучение секретируемых гранулоцитами молекул, в особенности катепсина G (КатG). КатG по данным исследований «допандемического» периода способен влиять на ряд критических патогенетических звеньев при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС). Работы по данному направлению практически не представлены в зарубежной и отечественной литературе.

В связи с этим, диссертационная работа Яцкова И.А., посвященная изучению роли катепсина G и дисбаланса липополисахарид-связывающих систем в патогенезе острого вирусного SARS-CoV-2-поражения лёгких, несомненно, является актуальной. Она имеет научное, прикладное значение и позволяет дополнить фундаментальные исследования по изучению механизмов патогенеза вирусного SARS-CoV-2-поражения лёгких, а также совершенствовать диагностические и профилактические мероприятия.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства. Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном автономном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институте «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и направлена на решение задач медицинской науки и здравоохранения в области медицинской помощи больным новой коронавирусной инфекцией.

Диссертационная работа является частью научно-исследовательской работы кафедры внутренней медицины №2 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» - «Иммунологические, молекулярные и биохимические аспекты стратификации прогноза течения, осложнений и эффективности лекарственной терапии пульмонологических, сердечно-сосудистых, ревматических и эндокринных заболеваний» (АААА-А-118041190073-7).

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов. Автором впервые в мире изучен уровень катепсина G в плазме периферической крови пациентов с новой коронавирусной инфекцией, а также установлена взаимосвязь уровня данного показателя с наличием нейтрофильного воспаления у больных со среднетяжёлым и тяжёлым течением SARS-CoV-2-поражением лёгких.

Впервые были получены данные о роли дисбаланса гуморальных эндотоксин-связывающих систем в формировании острого системного воспаления у пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией. Впервые научно обоснована нерациональность применения антибиотикотерапии на амбулаторном этапе лечения инфекции SARS-CoV-2, что наглядно демонстрирует увеличение уровней липополисахарид-связывающих систем и маркеров системного воспаления у пациентов, получавших антибактериальные препараты на догоспитальном этапе лечения. Также в

данной работе впервые изучено влияние дисбаланса липополисахарид-связывающих систем на эффективность инициальной противовоспалительной терапии глюкокортикостероидами у больных в острый период SARS-CoV-2 инфекции. Отрицательный ответ на противовоспалительную терапию ГКС был ассоциирован с увеличением дисбаланса гуморальных липополисахарид-связывающих систем и маркеров системного воспаления.

Автором впервые показано, что избыточная масса тела и ожирение у пациентов с новой коронавирусной инфекцией приводит к увеличению концентрации основных липополисахарид-связывающих систем в плазме периферической крови, что дополняет уже существующие представления о влиянии ожирения на патогенез инфекции SARS-CoV-2. Впервые установлено наличие повышенной экспрессии Toll-like рецепторов 4 типа на гранулоцитах и моноцитах периферической крови у пациентов с SARS-CoV-2-поражением лёгких, а также взаимосвязь между клиническими и лабораторными (маркеры системного воспаления, уровень катепсина G, количество лейкоцитов периферической крови, уровни маркеров липополисахарид-связывающих систем, показатель экспрессии TLR4 на поли- и мононуклеарных лейкоцитах) у больных в острый период SARS-CoV-2 инфекции.

Стоит отметить грамотный дизайн исследования, позволивший сформулировать патогенетические механизмы влияния избыточного поступления ЛПС в системный кровоток на гиперактивацию нейтрофильных гранулоцитов и усиленную секрецию сериновых протеаз, а также определить основные факторы, увеличивающие поступление эндотоксина при новой коронавирусной инфекции.

Степень достоверности и ценности результатов научной работы подтверждена достаточным объемом выборки, грамотно примененными методами статистического анализа и статистической значимостью.

Обоснование научных положений и выводов. Основные научные положения и выводы, представленные в диссертационной работе, обоснованы достаточным объемом клинических наблюдений. Проведенное исследование

включало 121 пациента с новой коронавирусной инфекцией обоего пола в возрасте от 45 до 70 лет, поступивших в инфекционный стационар на 7 ± 2 день с начала заболевания. Группу контроля составили 20 относительно здоровых человек. Грамотно сформулированы критерии включения и исключения пациентов в исследование. Методы исследования информативны и соответствуют поставленным задачам. Полнота и глубина материала в достаточной мере обосновывает выводы и рекомендации, которые подчеркивают актуальность исследовательской работы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость полученных результатов.

Структура и содержание диссертации. Диссертационная работа И.А. Яцкова является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой полностью достигнуты поставленные цель и задачи исследования.

Диссертационная работа изложена на 137 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав и заключения. Список использованной литературы включает в себя 244 источников, из них 13 - кириллицей, 231 - латиницей. Работа иллюстрирована 2 рисунками и 18 таблицами.

Все разделы характеризуются структурированной основой, отражающей цель исследования и раскрывающей поставленные задачи. Выводы и практические рекомендации аргументированы, конкретны и полностью соответствуют фактическому материалу. Объем исследований, методологический уровень работы соответствует поставленным задачам, которые объективно следуют из современного состояния научной проблемы.

Во введении обоснована актуальность проблемы, сформулирована цель исследования, перечень поставленных задач, научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, отражены основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы автором достаточно полно изложены представления о проблеме новой коронавирусной инфекции. Очень подробно обсуждаются вопросы взаимосвязи ЛПС и инфекции SARS-CoV-2, а также

влияния КатG на звенья патогенеза ОРДС. Стоит отметить, что изучение интегрального взаимодействия описываемых молекул при новой коронавирусной инфекции на данный момент не проводилось, что и послужило основанием для проведения данного исследования.

В главах с третьей по пятую представлены результаты собственных исследований, при их обсуждении проведено сопоставление с данными мировой литературы. Каждая из представленных глав иллюстрирована таблицами и завершается лаконичным заключением.

Заключение резюмирует диссертацию, в нем автор обсуждает основные результаты, полученные в ходе проведенных исследований. Также автором сформулированы выводы, которые логично вытекают из содержания работы и отражают полное решение поставленных перед исследованием задач.

Выводы диссертационного исследования убедительно аргументированы, представлены в соответствующих её разделах, печатных изданиях рекомендованных ВАК РФ и автореферате.

Работа характеризуется логичным и последовательным изложением материала, хорошим оформлением. Автореферат достаточно полно отражает использованные в работе материалы и методы, полученные результаты и сформулированные на их основании заключения. Текст диссертации и автореферат оформлены в соответствии с современными требованиями, написаны грамотным литературным языком.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов. Показана значительная диагностическая значимость изучения как маркеров повышенной проницаемости кишечника к липополисахариду грамотрицательной флоры (ЛПС, sCD14-ST), экспрессии TLR4 на лейкоцитах периферической крови и уровня катепсина G в комплексном обследовании больных SARS-CoV-2-поражением лёгких при поступлении на госпитальный этап лечения, что позволяет оптимизировать терапию и более точно определять тяжесть течения заболевания и риск неблагоприятного исхода.

В диссертационной работе убедительно доказано, что у пациентов с новой коронавирусной инфекцией создаются условия, предрасполагающие к развитию системной эндотоксинемии, гиперактивации компонентов врожденного иммунитета за счет увеличения концентрации комплексов липополисахарида, связанного с липополисахарид-связывающим белком, повышения экспрессии толл-подобных рецепторов 4-го типа на иммунных клетках крови и чрезмерной продукции катепсина G.

Полученные данные могут найти применение в сфере организации медицинской помощи больным пульмонологического профиля, в практической деятельности пульмонологов, инфекционистов и терапевтов.

Ценность научных работ соискателя, полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах. По результатам диссертационного исследования опубликовано 10 печатных работ, из них 7 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации, 3 из которых в журналах, включенных в базу данных SCOPUS.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Полученные новые научные факты и выводы диссертационной работы Яцкова И.А. целесообразно использовать в практическом здравоохранении врачам пульмонологам, инфекционистам и терапевтам.

В мероприятия диагностического комплекса у больных новой коронавирусной инфекцией на госпитальном этапе целесообразно включить оценку уровней основных ЛПС-связывающих систем и катепсина G для более точного прогнозирования тяжести течения и риска летального исхода заболевания, а также раннего выявления потенциальных нонреспондеров на противовоспалительную терапию системными глюкокортикостероидами для стартового назначения генно-инженерной биологической терапии.

Результаты, полученные в ходе исследования, позволяют рекомендовать их для применения в практическом здравоохранении и для продолжения научных исследований.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

Есть несколько вопросов, которые стоило бы обсудить при защите работы:

1. Какие фармакологические препараты, учитывая полученные Вами данные, могут быть применены в качестве вспомогательной терапии с целью снижения кишечной проницаемости для липополисахарида и уменьшения концентрации эндотоксина в системном кровотоке?

2. Какие факторы кроме липополисахарида способны активировать толл-подобные рецепторы 4-го типа?

3. Существует ли взаимосвязь между рецепторами TLR4 и основной мишенью коронавируса – молекулой АПФ2?

Заключение. Диссертационное исследование Яцкова Игоря Анатольевича на тему «Роль катепсина G и дисбаланса липополисахарид-связывающих систем в патогенезе острого вирусного SARS-CoV-2-поражения лёгких», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполнено в соответствии с паспортом специальности 3.1.29. (14.01.25) Пульмонология, является самостоятельным завершённым научно-квалификационным трудом, в котором представлено решение актуальной научной задачи – исследование роли катепсина G и дисбаланса липополисахарид-связывающих систем в патогенезе острого вирусного SARS-CoV-2-поражения лёгких.

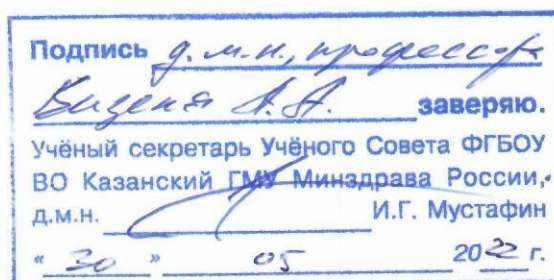
По своей актуальности, объёму выполненных исследований, научно-практической ценности и новизне полученных результатов, диссертационная работа Яцкова И.А. «Роль катепсина G и дисбаланса липополисахарид-связывающих систем в патогенезе острого вирусного SARS-CoV-2-поражения лёгких» является самостоятельной законченной научно-квалификационной

работой, вносящей существенный вклад в решение теоретических и практических задач здравоохранения. По критериям актуальности, научно-методического уровня исследований и научно-практической значимости полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Яцков Игорь Анатольевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.29. (14.01.25) Пульмонология.

Отзыв на диссертацию и автореферат обсужден на заседании кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.05.2022 года, протокол № 447.

Доктор медицинских наук, профессор
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии
ФГБОУ ВО «Казанский государственный
медицинский университет»
Минздрава России

Визель Александр Андреевич



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, кафедра фтизиопульмонологии.

420012, Российская Федерация, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.
8 (843) 236-06-52 E-mail: rector@kgmu.kcn.ru