

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Жесткова Александра Викторовича на диссертационную работу Яцкова Игоря Анатольевича «Роль катепсина G и дисбаланса липополисахарид-связывающих систем в патогенезе острого вирусного SARS-CoV-2-поражения лёгких», представленную в диссертационный совет Д 900.006.07 на базе Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный медицинский университет им. В.И. Вернадского», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности **3.1.29. (14.01.25) Пульмонология.**

Актуальность темы исследования

Пандемия вирусной инфекции SARS-CoV-2 в 2019 году поставила перед здравоохранением и научным сообществом множество задач по разработке мер профилактики, диагностики и лечения. Вакцины, созданные в кратчайшие сроки, позволили многократно снизить количество пациентов, нуждающихся в госпитализации при инфицировании новой коронавирусной инфекцией. Быстрое переориентирование некоторых препаратов патогенетической терапии, применяемых ранее при лечении неинфекционных воспалительных заболеваний, а также разработка новых этиотропных препаратов позволило снизить частоту осложнений и летальность у госпитализированных пациентов с SARS-CoV-2.

Однако, в настоящее время все ещё остаются некоторые нерешенные проблемы в понимании патогенеза новой коронавирусной инфекции и её осложнений, что делает прогноз течения заболевания крайне затруднительным для клиницистов. На достаточно высоком уровне сохраняется летальность, особенно у пациентов с факторами риска. В связи с

этим изучение новых звеньев патогенеза, способных дополнить уже существующую картину SARS-CoV-2, что позволяет предложить новые мишени для применения персонализированной патогенетической терапии.

За годы пандемии накоплено достаточно много данных о важнейшей роли нейтрофильного воспаления при новой коронавирусной инфекции. Однако работ, описывающих конкретные изменения, связанные с повышенной секрецией протеаз – основных рабочих молекул нейтрофилов, на данный момент практически нет. Исходя из данных о возможности одной из основных сериновых протеаз – катепсина G влиять на процессы, связанные с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), изучение данной молекулы в контексте патогенеза SARS-CoV-2 является весьма перспективным направлением.

В настоящее время хорошо известно о возможности липополисахарида (ЛПС) грамотрицательной флоры индуцировать развитие воспалительных реакций и принимать участие в ряде патологических процессов. Учитывая развитие неконтролируемого воспаления при новой коронавирусной инфекции, а именно наличия состояния, так называемого, «цитокинового шторма», а также данных о возможности воздействия SARS-CoV-2 на эпителий кишечника (одного из основных барьеров для эндотоксина на пути в системный кровоток), изучение данной молекулы представляет особый интерес. На данный момент работы, описывающие детально изменения со стороны ЛПС-связывающих систем, как основного маркера повышенной проницаемости кишечного барьера для ЛПС представлены единичными, достаточно противоречивыми публикациями.

В связи с вышесказанным диссертационная работа Яцкова И.А., посвященная изучению роли катепсина G и дисбаланса липополисахарид-связывающих систем у пациентов с острым вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких является актуальной и представляет несомненный интерес для практического здравоохранения.

Новизна исследования и полученных результатов

В представленном диссертационном исследовании впервые изучен уровень основной сериновой протеазы нейтрофилов - катепсина G в плазме периферической крови у пациентов с SARS-CoV-2-поражением лёгких средней тяжести, тяжёлым течением и летальным исходом.

Автором описаны новые патогенетические особенности роли гуморальных и клеточных липополисахарид-связывающих систем в формировании и потенцировании системного воспаления у пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией в остром периоде. Впервые изучено влияние применения антибактериальной терапии на амбулаторном этапе лечения SARS-CoV-2 инфекции на развитие состояния дисбаланса липополисахарид-связывающих систем. Также в данной работе впервые изучено влияние состояния дисбаланса эндотоксин-связывающих систем на результативность инициальной противовоспалительной терапии глюкокортикостероидами у больных в острый период новой коронавирусной инфекции. Выявлена ассоциация отрицательного ответа на противовоспалительную терапию ГКС и увеличения маркеров кишечной проницаемости для липополисахарида грамотрицательной флоры. Автором впервые показано, что у пациентов с SARS-CoV-2-поражением лёгких избыточная масса тела и ожирение характеризуется увеличением маркеров кишечной проницаемости для ЛПС и показателей системного воспаления, что связано с опосредованной вирусом SARS-CoV-2 индукцией так называемой «метаболической эндотоксинемии» у больных новой коронавирусной инфекцией.

Впервые в мире установлен факт наличия повышенной экспрессии рецепторов TLR4 на нейтрофильных гранулоцитах и моноцитах периферической крови у пациентов с SARS-CoV-2-поражением лёгких.

Выявлены и описаны взаимосвязи между клиническими показателями, уровнем маркеров системного воспаления, количеством нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови, уровнем катепсина G, маркеров

гуморальных ЛПС-связывающих систем, показателем экспрессии TLR4 на лейкоцитах у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в острый период.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов

Теоретическое значение диссертационной работы Яцкова И.А. состоит в изучении вопроса взаимосвязи повышенной секреции катепсина G нейтрофилами и усиления проницаемости кишечного барьера для ЛПС у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

В работе показано, что при SARS-CoV-2-поражении лёгких создаются условия для чрезмерного воздействия ЛПС грамотрицательной флоры на механизмы врожденного иммунитета за счет повышенной проницаемости кишечного барьера к эндотоксину, повышения экспрессии TLR4 на поли- и мононуклеарных лейкоцитах крови и продукции катепсина G, что дополняет существующие представления о патогенезе системного воспаления у пациентов с инфекцией COVID-19 на госпитальном этапе лечения.

Автором показана диагностическая значимость изучения уровней основных ЛПС-связывающих систем, а именно липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ) и пресепсина (sCD14-ST) как косвенных маркеров повышенной проницаемости кишечника к ЛПС, экспрессии TLR4 на моноцитах и нейтрофильных лейкоцитах периферической крови и катепсина G в комплексном обследовании больных новой коронавирусной инфекцией при поступлении на госпитальный этап лечения, что позволяет оптимизировать терапию и повысить точность прогноза тяжести течения заболевания и риска неблагоприятного исхода.

Обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций

Результаты основаны на изучении достаточного объема данных, полученных при комплексном клиническом, инструментальном,

иммунологическом обследовании 121 пациента с новой коронавирусной инфекцией, поступавших на госпитальный этап лечения в Республике Крым.

Комплекс клинико-лабораторных методов, использованных в диссертационной работе адекватен поставленным цели и задачам, и обладает достаточно высокой надежностью, позволяющей сделать обоснованные выводы.

В работе использованы современные методы иммунологического анализа – иммуноферментный анализ (ИФА) и проточная цитофлуориметрия. Иммунологические исследования были проведены в лаборатории клинической иммунологии ЦНИЛ Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» с 2021 по 2022 годы. Полученные данные статистически обработаны лицензионной программой «Statistica 12» (StatSoft Inc.).

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 печатных работ, из них 7 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации, 3 из которых включено в базу данных SCOPUS, 3 – в научных сборниках тезисов международных и отечественных конференций.

Таким образом, полученные научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, можно считать обоснованными и достоверными.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения работы были представлены на региональных, Всероссийских и международных научно-практических конференциях и конгрессах: «Школа респираторной медицины» (Симферополь, 2021), II Международном междисциплинарном форуме «Полипептидная терапия: новые возможности для России» (Москва, 2021), 2021 American College of Allergy, Asthma & Immunology Annual Scientific Meeting (New Orleans, 2021),

2022 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Annual Meeting (Phoenix, 2022), Lung Science Conference 2022 (Estoril, 2022), XXII Конгрессе физиотерапевтов, курортологов и педиатров Республики Крым «Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики, медицинской реабилитации и физиотерапии» (Евпатория, 2022).

Основные результаты исследования внедрены в работу инфекционного отделения для лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) с палатами реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» и инфекционного отделения для лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) ГБУЗ РК «КРКГВВ» г. Симферополя, в учебный процесс кафедры внутренней медицины №1 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».

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).

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе при подготовке медицинских специалистов на кафедре внутренней медицины №2 2-го медицинского факультета Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

Анализ содержания работы

Диссертационная работы выстроена в классическом стиле и состоит из введения, обзора литературы и методов исследования, 3-х глав результатов

собственных исследований, заключения, выводов, рекомендаций, разработки дальнейших перспектив исследования, списка литературы. Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста, иллюстрирована 2 рисунками и 18 таблицами. Список использованной литературы включает в себя 244 источника, из них 13 - кириллицей, 231 - латиницей.

В первой главе диссертационной работы достаточно полно раскрыта проблема острых респираторных вирусных инфекций, а в частности новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Определена роль катепсина G, ЛПС и гуморальных и клеточных ЛПС-связывающих систем в патогенетических звеньях SARS-CoV-2. Раздел обзора литературы хорошо структурирован, содержит ссылки на современные литературные источники и фундаментальные работы по теме исследования.

Во второй главе подробно описываются дизайн исследования, материал и методы, которые использовались автором в работе. Выбранные методы обследования пациентов и методы статистической обработки данных в полной мере соответствуют цели и задачам.

В главах с третьей по пятую тщательно и полно освещены данные, полученные автором в ходе исследования, проведена оценка и статистическая обработка полученных результатов. Полученные данные отражают клинико-лабораторные и функциональные особенности, характеристику сопутствующей патологии, получаемой пациентами на всех этапах лечения терапии, уровень катепсина G, ЛСБ, пресепсина и показателя экспрессии толл-подобных рецепторов 4-го типа у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, поступающих на госпитальный этап лечения. Проанализированы и выявлены взаимосвязи между изучаемыми показателями.

В заключении отображено обсуждение полученных результатов, их интерпретация и сравнительный анализ с результатами других авторов.

В выводах освещены основные полученные научные положения, которые соответствуют поставленным задачам.

Рекомендации логично вытекают из полученных результатов исследования. Работы является окончанным научным трудом, выполнена на достойном уровне и содержит научную новизну и практические рекомендации. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы диссертанта на следующие вопросы:

1. Получали ли пациенты на госпитальном этапе препараты, которые могли снизить уровень циркулирующего в системном кровотоке липополисахарида грамотрицательной флоры?
2. Какой штамм новой коронавирусной инфекции доминировал на момент проведения диссертационного исследования?
3. По какому принципу в исследовании оценивалась тяжесть течения заболевания в случаях, когда тяжесть заболевания изменялась после поступления?
4. Можно ли использовать полученные в исследовании данные при разработке реабилитационных программ для постковидных пациентов?

Заключение

Из вышеизложенного следует, что диссертационная работа Яцкова И.А. «Роль катепсина G и дисбаланса липополисахарид-связывающих систем в патогенезе острого вирусного SARS-CoV-2-поражения лёгких», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. (14.01.25) Пульмонология является завершённой научно-квалификационной работой.

Рецензируемая работа Яцкова И.А. по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п. 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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.29. (14.01.25) Пульмонология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой общей и клинической
клинической микробиологии, иммунологии
и аллергологии Государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
профессионального образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

/ Жестков Александр Викторович /

26.05.2022 г.

Государственное бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Почтовый адрес: 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.
Телефон, факс: +7 (846) 374-10-01 Адрес электронной почты учреждения: Info@samsmu.ru Сайт учреждения: <http://www.samsmu.ru/>

