

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

профессора кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Малявина Андрея Георгиевича 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

Новая коронавирусная инфекция на данный момент унесла уже более 6 миллионов жизней, и, к сожалению, смертность в ряде стран мира всё еще находится на уровне первой волны пандемии SARS-CoV-2. Несмотря на значительные успехи в определении многих предикторов неблагоприятного исхода и разработке препаратов этиотропной и патогенетической терапии, в некоторых случаях прогноз заболевания все еще остается непредсказуемым. Это ставит перед научным сообществом новую задачу – поиск дополнительных путей воздействия вируса на клетки организма хозяина и возможных молекул-агонистов вируса.

Хорошо известный по данным многолетних исследований провоспалительный эффект липополисахарида (эндотоксин, ЛПС) грамотрицательной флоры, опосредуемых ЛПС-связывающими системами и толл-подобными рецепторами 4-го типа (TLR4), также может потенцировать гипервоспаление при новой коронавирусной инфекции. Ранее доказано, что взаимодействие ЛПС с одной стороны и белков сурфактанта, эндотелиальных

клеток, альвеолярных макрофагов с другой стороны, играет важную роль в формировании острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) не связанного с SARS-CoV-2 инфекцией. Интегральный эффект действия эндотоксина на организм определяется балансом между концентрацией ЛПС и состоянием эндотоксинсвязывающих систем. При этом, особенно важным является соотношения между эндотоксин нейтрализующими и эндотоксин реализующими компонентами этой системы. На данный момент исследование уровней эндотоксин-связывающих систем, как основных маркеров повышенной проницаемости кишечного барьера для ЛПС, у пациентов с новой коронавирусной инфекцией различной степени тяжести при поступлении на госпитальный этап лечения не проводилось.

Несмотря на известный факт наличия нейтрофильного воспаления при инфекции SARS-CoV-2, в литературе незаслуженно мало внимания уделяется исследованиям протеолитических систем нейтрофилов. Одной из основных сериновых протеаз нейтрофильных гранулоцитов является катепсин G, который, исходя из ряда научных публикаций, имеет множество точек приложения при развитии ОРДС, эндотелиальной дисфункции и гемокоагуляционных нарушениях. При развитии легочных поражений у больных SARS-CoV-2 инфекций, роль катепсина G остается малоизученной.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Яцкова И.А., посвященная изучению роли катепсина G и дисбаланса систем, опосредующих патогенетическое действие эндотоксина в формировании острого вирусного SARS-CoV-2-поражения лёгких, является актуальной и представляет несомненный интерес для фундаментальной и практической медицины.

НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Автором впервые получены новые данные о роли дисбаланса гуморальных липополисахарид-связывающих систем в патогенезе острого системного воспаления у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, что значительно дополняет имеющиеся на данный момент теоретические данные

патогенеза SARS-CoV-2. Впервые у пациентов с новой коронавируной инфекцией различной степени тяжести был исследован и проанализирован уровень катепсина G в плазме периферической крови. Также впервые был изучен аспект влияния антибиотикотерапии на амбулаторном этапе лечения SARS-CoV-2 инфекции на формирование дисбаланса гуморальных липополисахарид-связывающих систем и увеличение маркеров системного воспаления.

В данной работе у больных в остром периоде SARS-CoV-2 впервые изучено влияние дисбаланса систем связывающих липополисахарид на эффективность инициальной противовоспалительной терапии системными глюкокортикостероидами, и показано, что отрицательный ответ на противовоспалительную терапию глюкокортикостероидами ассоциирован с повышенным уровнем липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ) и пресепсина (sCD14-ST), а также маркеров воспаления на системном уровне.

Впервые показано, что наличие избыточной массы тела и ожирения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией сопровождается увеличением концентрации маркеров кишечной проницаемости для эндотоксина и маркеров системного воспаления.

В работе впервые выявлено увеличение экспрессии толл-подобных рецепторов 4 типа на лейкоцитах периферической крови у пациентов с SARS-CoV-2. Автором описано наличие взаимосвязи между клинико-функциональными показателями, выраженностью системного воспаления, дисбалансом гуморальных липополисахарид-связывающих систем, количеством нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови, экспрессией TLR4 на поли- и мононуклеарных лейкоцитах и катепсином G у больных в острый период инфекции SARS-CoV-2.

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные в ходе исследования данные имеют несомненный научный и практический интерес. В диссертационной работе доказано существенное значение катепсина G и дисбаланса ЛПС-связывающих систем в развитии тяжелых форм заболевания, а также повышения риска летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Выявлена взаимосвязь между повышением маркеров кишечной проницаемости для ЛПС и уровнем катепсина G в плазме периферической крови у пациентов с SARS-CoV-2.

В работе показана ценность включения в диагностический план пациентов с SARS-CoV-2 изучения уровней липополисахарид-связывающего белка и пресепсина, как маркеров повышенной проницаемости кишечного барьера для эндотоксина грамотрицательной флоры, а также уровня экспрессии TLR4 на моноцитах и нейтрофилах периферической крови и катепсина G, с целью более точной оценки тяжести течения новой коронавирусной инфекции и прогноза развития критических для пациента осложнений SARS-CoV-2.

СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ И ДОСТОВЕРНОСТИ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом данных, полученных при комплексном клиническом, инструментальном, иммунологическом обследовании 121 пациента с новой коронавирусной инфекцией. Изучено влияние антибиотикотерапии на показатели маркеров кишечной проницаемости для ЛПС, а также влияние дисбаланса липополисахарид-связывающих систем на ответ на инициальную противовоспалительную терапию системными глюкокортикостероидами у пациентов с SARS-CoV-2.

В диссертационной работе использован корректный дизайн и комплекс современных клинико-лабораторных методов исследования согласно поставленным цели и задачам. Основные положения работы, выводы и

рекомендации достаточно обоснованы и достоверны, являются логичным следствием основных научных положений диссертации.

Основные положения диссертации были представлены на региональных, всероссийских и международных научно-практических конференциях. Полученные результаты по теме диссертационного исследования отображены в 10 печатных работах, из которых 7 статей опубликованы в рецензируемых научных изданиях, утвержденных ВАК.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ

Основные положения, сформулированные автором в диссертационной работе, были представлены на региональных, Всероссийских и международных научно-практических конференциях, симпозиумах: «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).

Результаты исследования внедрены в работу практического здравоохранения Республики Крым, а именно: 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. Также результаты работы внедрены 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

Построение и оформление диссертационной работы является традиционным и состоит из введения, пяти глав, три из которых посвящены результатам собственных исследований, заключения, выводов, рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования и списка литературы. Диссертация изложена на 137 страницах, иллюстрирована 2 рисунками и 18 таблицами. Библиографический список содержит 244 источника, из них 13 - русскоязычных, 231 - англоязычный.

В 1 главе работы достаточно полно раскрыта проблема пандемии SARS-CoV-2. Определена роль катепсина G и липополисахарида грамотрицательной флоры в процессах, наблюдаемых при новой коронавирусной инфекции. Раздел обзора литературы хорошо структурирован, содержит ссылки на современную литературу и фундаментальные работы по теме исследования.

Во 2 главе подробно описываются дизайн исследования, материал и методы, которые были использованы в работе. Выбранные методы

обследования пациентов и статистической обработки данных в полной мере соответствуют цели и задачам.

В главах 3, 4 и 5 представлены результаты собственных исследований, проведена оценка и статистический анализ полученных данных. Полученные данные отражают клинико-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. Работа является окончанным научным трудом, выполнена на достойном уровне и содержит научную новизну и практическую значимость.

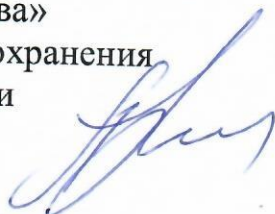
В процессе оппонирования диссертации возникли следующие вопросы:

1. Каким образом нерациональная антибиотикотерапия SARS-CoV-2 инфекции может влиять на тяжесть течения заболевания?
2. Существуют ли терапевтические возможности влияния на активность катепсина G и рецепторы TLR4?
3. Какие полученные Вами данные подтверждают идею о наличии системной эндотоксинемии у пациентов с SARS-CoV-2 поражением легких?
4. Существует ли связь между наличием кишечных симптомов и повышением маркеров кишечной проницаемости для ЛПС?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полностью соответствует специальности 3.1.29. (14.01.25) Пульмонология, а также 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 медицинских наук.

Профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
профессионального образования
«Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
д.м.н., профессор



Малявин Андрей Георгиевич

18.05.2022 г.

Подпись д.м.н., профессора А.Г. Малявина заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России
д.м.н., профессор



Васюк Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Московский государственный медико-
стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
127473, Российская Федерация, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1
8 (495) 609-67-00 E-mail: msmsu@msmsu.ru