

ОТЗЫВ

официального оппонента Кароли Нины Анатольевны, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры госпитальной терапии лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Савушкиной Инессы Алексеевны «Прогностическая роль химазы и триптазы тучных клеток в развитии поражения легких у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология

Актуальность темы исследования

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, благодаря высокой контагиозности ее возбудителя SARS-CoV-2, стремительно распространилась по всему миру, унося миллионы жизней и став потрясением мирового масштаба. Все силы здравоохранения были направлены на борьбу, сдерживание и прекращение распространения новой инфекции. Эффективные меры позволили в мае 2023 года снять с COVID-19 статус пандемии. Однако снижение масштабов распространения COVID-19 и приравнивание его к сезонным инфекциям не уменьшает актуальности дальнейшего изучения механизмов развития ответной реакции иммунной системы на вирус в поисках новых методов диагностики и повышения эффективности лечения.

Участниками иммунного ответа на SARS-CoV-2 являются тучные клетки, известные своей ролью в реакциях гиперчувствительности немедленного типа, воспалении, ремоделировании соединительной ткани, влиянии через различные медиаторы на другие иммунные и неиммунные клетки, а также участвующие в формировании тканевого микроокружения, развитии фиброза, ангиогенезе, онкогенезе и др.

Особое место среди широкого разнообразия выделяемых тучными клетками биологически активных веществ занимают специфические протеазы – химаза и триптаза. Химаза опосредованно вызывает активацию эндотелия и влияет на коагуляционный гемостаз. Триптаза обладает провоспалительными эффектами за счет участия в увеличении проницаемости капилляров, рекрутинге гранулоцитов, потенцировании синтеза ИЛ-1 и ИЛ-8, а также воздействии на активируемые протеазой рецепторы 2 и связанным с этим увеличением синтеза фактора некроза опухоли альфа и ИЛ-6.

Исследования содержания тучных клеток в легких, жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с COVID-19 выявили увеличенное содержание тучных клеток, а также повышенный уровень их протеаз в крови. Установление взаимосвязей между гистологической картиной и клинико-лабораторными показателями пациентов с COVID-19 позволяет расширить сведения о роли тучных клеток в поражении легких и конкретизировать их место в патогенезе COVID-19, что обуславливает актуальность диссертационного исследования, выполненного Савушкиной И.А.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Савушкиной И.А. применяются современные и информативные клинико-лабораторные методы обследования пациентов, а также гистологические (в том числе иммуногистохимический) методы. Для обработки данных использованы обоснованные методы статистического анализа.

Результаты исследования опубликованы в 14 научных работах, в том числе 4 в изданиях, которые рекомендованы ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (включая 3 в базах данных Scopus), 1 – в базах данных Web of Science и Scopus (Q1), а также докладывались и обсуждались на научно-практических конференциях.

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, сформулированы на основе полученных результатов. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам.

Новизна проведенного исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Были определены особенности представительства и дегрануляционной активности триптаза- и химаза-позитивных тучных клеток в легких пациентов с COVID-19. Описаны зависимости между дегрануляционной активностью тучных клеток в легких и клинико-лабораторными показателями, характеризующими воспаление, функции печени и почек, электролитный состав крови, коагуляционный статус, параметрами, отражающими развитие дыхательной недостаточности и нарушения кислотно-основного равновесия у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19. Разработана математическая модель определения выраженности системного воспаления у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19, включающая показатели содержания в легких триптаза-позитивных ТК.

Практическая значимость полученных результатов

Установленные особенности содержания и дегрануляционной активности триптаза- и химаза-позитивных тучных клеток в легких пациентов с COVID-19 и связи их параметров с клинико-лабораторными показателями демонстрируют участие тучных клеток в развитии крайне тяжелого течения COVID-19 и роль их протеаз как перспективных прогностически значимых показателей и терапевтических мишеней. Полученные данные являются теоретической основой для проведения исследований по разработке методов прогнозирования тяжести течения и исхода заболевания, и применению препаратов, влияющих на тучные клетки, в составе патогенетического лечения заболевания.

Оценка содержания диссертации

Оформление диссертационной работы соответствует классическим требованиям. Диссертация представлена на 194 страницах машинописного

текста, содержит 22 рисунка и 27 таблиц, включает в себя следующие разделы: введение, литературный обзор, материалы и методы исследования, три главы, содержащие результаты исследования, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложения. Список литературы состоит из 426 источников, в том числе 52 отечественных и 374 зарубежных.

В обзоре литературы описаны этиология и патогенез новой коронавирусной инфекции COVID-19, патоморфологическая картина поражения легких при данном заболевании, лабораторные показатели и прогностические маркеры COVID-19, общие сведения о тучных клетках и современные представления об их участии в патогенезе COVID-19.

В главе «Материалы и методы» перечислены критерии включения и невключения в исследование, представлен дизайн исследования и общая характеристика основной и контрольной групп, описаны клинко-лабораторные и гистологические методы исследования, а также методы статистической обработки данных.

В 3-й главе представлены результаты обследования пациентов, включенных в исследование, проведен анализ клинических и лабораторных показателей пациентов с COVID-19 с оценкой их динамики.

В 4-й главе продемонстрированы особенности представительства и дегрануляционной активности триптаза- и химаза-позитивных тучных клеток в легких пациентов с COVID-19 в сравнении с контрольной группой, описаны выявленные взаимосвязи клинко-лабораторных показателей с представительством и дегрануляционной активностью тучных клеток.

В 5-й главе представлена математическая модель определения уровня С-реактивного белка у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19, включающая в себя совокупность клинко-лабораторных показателей и показателей триптаза-позитивных тучных клеток.

В главе «Обсуждение результатов» изложены предположительные объяснения полученных результатов. В заключении представлено краткое резюме диссертационной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат соответствует требованиям оформления и полностью отражает основные положения диссертации, обоснование актуальности исследования и научной новизны, содержит основные результаты, положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы Савушкиной И.А. нет. При прочтении диссертации к автору возникли следующие вопросы:

1. Чем обусловлен выбор для изучения именно триптазы и химазы тучных клеток у больных новой коронавирусной инфекцией?
2. Почему в исследование не включали пациентов с ХСН выше IIА стадии, сахарным диабетом, курением и др.?
3. Проводился ли анализ между изучаемыми параметрами и терапией, которую получали пациенты в стационаре (в частности, системные стероиды, биологические агенты)?

Заключение

Диссертационная работа Савушкиной Инессы Алексеевны на тему «Прогностическая роль химазы и триптазы тучных клеток в развитии поражения легких у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология, является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной научной задачи — определение роли триптазы и химазы тучных клеток в развитии поражения легких у пациентов с COVID-19.

По актуальности проблемы, научной новизне, а также теоретической и практической значимости диссертационная работа Савушкиной И.А. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменением в редакции постановления Правительства РФ № 1382 от 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Савушкина Инесса Алексеевна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология.

Профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор (научная специальность
3.1.18. Внутренние болезни)  Кароли Нина Анатольевна
16.04.25.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Кароли Н.А. заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент  Липатова Татьяна Евгеньевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России)

Адрес: 410012, Россия, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. Тел.: +7 (8452) 49-33-03. Сайт: <https://sgmu.ru/>

Электронная почта: meduniv@sgmu.ru

Подписи

ЗАВЕРЯЮ:
Начальник ОК СГМУ

 О.А. Бессонов