

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Харитонов Михаил Анатольевича, профессора 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) 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

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 поставила перед медицинской наукой сложные задачи изучения патогенеза заболевания, поиска прогностически значимых диагностических маркеров и новых мишеней для лекарственной терапии. Данные задачи не теряют актуальности, несмотря на окончание пандемии, учитывая факты появления новых штаммов и наличия уязвимых перед заболеванием групп населения.

Патогенетическая картина COVID-19 постоянно расширяется. С начала пандемии и по настоящий момент морфологические аспекты заболевания вызывают особый интерес, в том числе участие в патогенезе заболевания тучных клеток – важных компонентов врожденного иммунитета. Специфические протеазы тучных клеток, триптаза и химаза, играют роль в патогенезе воспалительных и аллергических реакций, воздействуют на сосудистый тонус, оказывают антикоагулянтный и фибринолитический эффекты, участвуют в ремоделировании соединительной ткани, развитии фиброза, ангиогенезе и других процессах. Спектр синтезируемых тучными клетками медиаторов и выполняемых ими функций создает патогенетические основы для их участия в развитии поражения легких при COVID-19.

В настоящей работе продемонстрированы клинико-морфологические взаимосвязи, позволяющие прояснить роль тучных клеток и их протеаз, триптазы и химазы, в развитии поражения легких у пациентов с COVID-19, что обуславливает несомненную актуальность рецензируемой работы.

Новизна проведенного исследования и полученных результатов

В диссертационной работе были выявлены особенности представительства и дегрануляционной активности триптаза- и химаза-позитивных тучных клеток в легочной ткани пациентов с COVID-19 в сравнении с контрольной группой.

Установлены взаимосвязи между параметрами, отражающими развитие дыхательной недостаточности и нарушениями кислотно-основного равновесия с содержанием и дегрануляционной активностью тучных клеток в легочной ткани, а также между показателями, отражающими воспаление и коагуляционный гемостаз, функцию печени, почек у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19.

Впервые разработана математическая модель определения выраженности системного воспаления у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19, включающая сочетание известных клинико-лабораторных показателей с представительством триптаза-позитивных ТК в легочной ткани.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Савушкиной И.А. представляет собой законченное исследование, целью которого было определение прогностического значения химазы и триптазы тучных клеток в развитии поражения легких у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Поставленные задачи точно соответствуют цели исследования.

Достоверность результатов представленной диссертации основывается на достаточном объеме собранного материала. Результаты получены в ходе сравнительного анализа исследуемых показателей основной группы пациентов, умерших в результате крайне тяжёлого течения COVID-19 (55 больных), с контрольной группой лиц (30 человек), умерших от внешних причин, не связанных с COVID-19. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и наличию сопутствующих заболеваний, что обеспечивает достоверность сравнительного анализа.

Выбор клинических, лабораторных и гистологических методов исследования автором обоснован с позиции их современности и информативности.

Научные положения, выводы и рекомендации сформулированы на основании анализа полученных результатов. Выводы исследования соответствуют поставленным задачам. Все вышеизложенное позволяет говорить о высоком методическом уровне работы и о достоверности представленных данных.

Значимость результатов для медицинской науки и практики

Полученные данные о связях клинико-лабораторных данных с показателями тучных клеток, включая особенности представительства триптаза- и химаза-позитивных ТК, в легких пациентов с COVID-19 являются новыми знаниями о патогенезе новой коронавирусной инфекции (НКИ).

Полученные сведения открывают перспективы исследований протеаз тучных клеток в крови в качестве диагностических тестов, прогнозирующих тяжесть течения COVID-19, и/или в качестве мишени для терапевтического воздействия на них как на патогенетическое звено заболевания.

Реализация и апробация результатов исследования

Выполнено 14 печатных работ по теме исследования, из них 4 статьи в изданиях, входящих в перечень рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 3 из которых в журналах, индексируемых в базах данных Scopus; а также 1 публикация в издании, индексируемом в базах данных Scopus и Web of Science. Основные положения представлены на 6 конференциях всероссийского и международного уровня.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (заведующий кафедрой – д.м.н., заслуженный изобретатель Российской Федерации, профессор А.В. Будневский) и кафедры терапевтических дисциплин института дополнительного профессионального

образования ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (заведующий кафедрой – к.м.н., доцент Л.В. Трибунцева), а также в БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1» (главный врач – Ю.В. Лютиков).

Оценка содержания диссертации

Работа Савушкиной И.А. соответствует стандартам представления диссертационных работ. Диссертация изложена на 194 страницах печатного текста, включающего 22 иллюстрации и 27 таблиц. Текст диссертации состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав, содержащих результаты исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который состоит из 426 источников, в том числе 52 отечественных и 374 зарубежных.

Во «Введении» представлена актуальность и степень разработанности темы исследования, цель и задачи исследования, решение которых представлено в дальнейших главах диссертации.

В главе «Обзор литературы» представлены современные сведения о эпидемиологии, этиологии, патогенетических механизмах и патоморфологической картине COVID-19, лабораторных показателях пациентов с COVID-19, прогностических маркерах, общие сведения о тучных клетках и имеющиеся данные об их участии в патогенезе COVID-19.

Глава «Материалы и методы исследования» включает в себя дизайн исследования, критерии включения и невключения в исследование, общую характеристику исследуемых групп, описание клинических, лабораторных и статистических методов исследования.

Результаты исследования подробно описаны в трех главах диссертации: в главе 3 представлены результаты обследования пациентов, оценена динамика клинических и лабораторных показателей. В главе 4 представлен анализ представительства триптаза- и химаза-позитивных тучных клеток в легких пациентов с COVID-19 и его связей с клинико-

лабораторными показателями. В главе 5 описано построение математической модели выраженности системного воспаления у пациентов с COVID-19.

В обсуждении результатов приводятся обоснования полученных данных. Заключение резюмирует полученные результаты и их обсуждение. На основании результатов сформулированы выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации, имеет классические структуру и оформление.

Замечания и вопросы

Отсутствуют принципиальные замечания, влияющие на положительную оценку представленной диссертации.

В плане научной дискуссии к автору возникли следующие вопросы:

1. Какие патогенетические механизмы лежат в основе установленного Вами уменьшения содержания и дегрануляционной активности химаза-позитивных тучных клеток и, напротив, повышенное содержание триптаза-позитивных тучных клеток, но со сниженной дегрануляционной активностью, в легких пациентов, умерших от COVID-19?

2. В ходе исследования были выявлены различающиеся связи между дегрануляционной активностью тучных клеток и наличием определённых сопутствующих заболеваний. Как вы можете объяснить такие различия дегрануляционной активности тучных клеток?

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 завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по оценке роли тучных клеток и их протеаз в развитии фатального поражения легких у пациентов с COVID-19.

По актуальности решенной научной задачи, объему исследуемого материала, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Савушкиной И.А. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменением в редакции постановления Правительства РФ № 1382 от 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Савушкина Инесса Алексеевна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология.

Профессор 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

М.А. Харитонов

«18» апреля 2025 г.

Подпись доктора медицинских наук профессора Харитонova М.А. «заверяю»:

Начальник отдела организации научной работы
и подготовки научно-педагогических кадров
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
кандидат медицинских наук, доцент

Д.В. Овчинников

« » 18.04.2025 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6Ж. Тел.: +7 (812) 292-32-55, e-mail: vmeda-na@mil.ru, сайт: <https://www.vmeda.org>