

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Власова Тимура Дмитриевича на диссертационную работу Марченко В.А. «Функциональная активность кровеносных сосудов при экспериментальной инфекции, вызванной вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 1.5.10 - Вирусология (медицинские науки).

Актуальность темы исследования

Грипп занимает одно из ведущих положений в структуре инфекционной заболеваемости, в первую очередь по числу случаев заболевания. Кроме того, грипп остается значимой причиной смертности, поскольку его тяжелое течение остается серьезной медицинской проблемой, которая далека от разрешения. Несмотря на интенсивное изучение вопросов, связанных с механизмами повреждения, возникающими при гриппе, они до конца не изучены. В значительной степени это связано с тем, что проявления гриппозной инфекции разнообразны и включают поражения органов системы дыхания, но также сердечно-сосудистой системы, кроме того нередки нарушения системы гемостаза и других систем и органов. Известно, что гриппозная инфекция может быть связана с осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Так, по данным исследования, проведенного методом поперечного среза в 2020 г, включающего почти 90000 госпитализированных пациентов (Chow E.J. и соавт.) у 11,7% имелись острые сердечно-сосудистые осложнения, преимущественно в виде острой сердечной недостаточности и острого коронарного синдрома. Отчасти эти осложнения вызваны повышением нагрузки на сердечно-сосудистую систему при повышении температуры тела, и развитием стресса, связанного с гиперцитокинемией. Хорошо известно, что стресс повышает артериальное давление, увеличивает нагрузку на сердце и вызывает активацию свертывающей системы крови. Поэтому описанные осложнения гриппа чаще возникают у пациентов с исходными заболеваниями сердечно-сосудистой

системы, чаще пожилого возраста. При этом, даже после острого периода заболевания, остается долгий процесс восстановления, при котором происходит обострение заболеваний сердечно-сосудистой системы. Научные данные последних лет, тем не менее, открывают дополнительные механизмы влияния вируса на состояние сердечно-сосудистой системы, а именно, через поражение эндотелия. Традиционно вовлечение эндотелия в сердечно-сосудистые осложнения при гриппе рассматривают с позиции его активации цитокинами и усиления эндотелиально-тромбоцитарного взаимодействия. При этом практически не касаются прямого повреждения эндотелиоцитов вирусом. Однако единичные данные показывают, что вирус гриппа А разных подтипов способен репродуцироваться в клетках эндотелия и вызывать их и дисфункцию что требует дальнейшего изучения этого вопроса. В связи с этим, тема проведенного диссертационного исследования является очень актуальной.

Научная новизна полученных результатов

Автором установлено, что при гриппозной инфекции, происходит прямое поражение эндотелия вирусом гриппа, причем это показано как *in vitro*, так и *in vivo*. Это сопровождается системным воздействием на кровеносные сосуды, о чем можно судить по изменению вазомоторной активности кровеносных сосудов не только легких, но и брыжейки крыс. Показано, что под действием вируса происходит снижение экспрессии eNOS в культуре эндотелиальных клеток, а также подавление эндотелиальных факторов, влияющих на гемостаз, таких как PAI-1, tPA. Получены приоритетные данные о регионарных особенностях реакции сосудов на поражение вирусом гриппа, показаны различия в экспрессии эндотелиальных факторов и реактивности сосудов брыжейки и легочной артерии. Полученные данные раскрывают механизмы нарушений гемостаза и осложнений, со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с гриппозной инфекцией. Установлено, что вирус гриппа A(H1N1)pdm09 при инфицировании животных с острой кардиомиопатией усиливает дисфункцию

эндотелия, что отражается в дополнительном нарушении вазомоторной активности артерий брыжейки и уровня экспрессии эндотелиальных факторов. Автором показано, что в белках вируса гриппа имеется мимикрия к аминокислотной последовательности некоторых эндотелиальных факторов, что дает дополнительную информацию о механизмах взаимодействия вируса с эндотелием и, следовательно, эндотелиального повреждения.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций работы не вызывает сомнений и подтверждается достаточным объемом экспериментального материала. Исследование проводилось по грамотно составленному плану работы, сформулированные задачи полностью соответствуют цели работы и для ее достижения использовались современные методы: вирусологический, морфологический, иммуногистохимический, иммуноферментный анализ, физиологический и другие методики. Значимость полученных данных доказаны хорошей статистической обработкой с использованием профессиональных статистических программ, что подтверждает обоснованность и достоверность сформулированных выводов.

Научно-практическая значимость

Полученные результаты и сделанные на их основании выводы вносят существенный вклад в имеющиеся представления о механизмах сердечно-сосудистых осложнений при гриппе и формирования нарушений гемостаза. Полученные результаты открывают направление для исследований возможности профилактики осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при гриппе, а также для поиска коррекции эндотелиальной дисфункции. Различия в реакции сосудов легких и брыжейки позволяют

начать исследования значения внутрисосудистого давления и напряжения кислорода на повреждение вирусом эндотелия.

Общая характеристика работы

Работа построена по традиционному плану и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, список сокращений и условных обозначений и список литературы, включающий 312 источников. Материалы диссертации изложены на 166 страницах машинописного текста, иллюстрированы 16 таблицами и 34 рисунками.

Обзор литературы подробно посвящает в характеристику вируса гриппа, патогенез гриппа, а также дает характеристику основных клеток иммунной системы, вовлеченных в патогенез заболеваний, основные свойства эндотелия и особенности взаимодействия вируса гриппа и эндотелия.

В разделе «Материалы и методы исследования» представлены использованные автором методы, включающие вирусологические методы, гистологические, иммуногистохимические, иммуноферментный и физиологические и биоинформационные методы. Подробно описаны методики проведения всех перечисленных методов, Все использованные автором методы являются современными и адекватными поставленным задачам. Статистическая обработка данных проведена современными методами.

В целом, выполнен большой объем исследований на современном методическом уровне, что позволило Марченко В.А. адекватно отразить полученные данные в главах результатов собственных исследований и решить сформулированные задачи.

Полнота опубликования научных данных

Основные результаты диссертационной работы Марченко Владимира Александровича на тему «Функциональная активность кровеносных сосудов при экспериментальной инфекции, вызванной вирусом гриппа А(Н1N1)рdm09» представлены в виде девяти печатных работ, в том числе 3 научных статьях (2 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 1 в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования).

Замечания и вопросы по диссертации

Серьезных замечаний по диссертации нет. Несколько перегружен обзор литературы за счет информации, не имеющей прямого отношения к теме исследования, хотя все необходимые данные при этом в обзоре присутствуют. Тем не менее, при прочтении появилось несколько вопросов:

1. Чем автор объясняет резкое повышение экспрессии PAI-1 в культуре эндотелиальных клеток через 18 часов после инфицирования, в то время как в другие точки времени отмечалось снижение экспрессии?
2. Почему экспериментальная кардиомиопатия влияет на состояние эндотелия при инфицировании крыс вирусом гриппа?
3. Какую роль может играть мимикрия вирусных белков с изучаемыми эндотелиальными факторами в патогенезе гриппа?

Вопросы и замечания не влияют на общую высокую оценку работы.

Заключение

Таким образом, диссертация Владимира Александровича Марченко «Функциональная активность кровеносных сосудов при экспериментальной инфекции, вызванной вирусом гриппа А(Н1N1)рdm09», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 1.5.10 – Вирусология является законченной научно – квалификационной работой и содержит новое решение актуальной задачи, посвященной

выявлению новых звеньев патогенеза повреждения сердечно-сосудистой системы при гриппе. По актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости результатов и объему проведенных исследований работа полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842 (в последующих редакциях постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности: 1.5.10 – Вирусология.

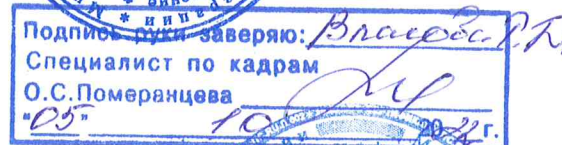
Официальный оппонент:

заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения РФ
Доктор медицинских наук, профессор

«05» октября 2022 г.

Подпись д.м.н., профессора Власова Т.Д. заверяю:

Власов Т.Д.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.
тел.: 8(812) 338-70-61
e-mail: info@lspbgmu.ru
Официальный сайт: www.lspbgmu.ru