

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Филатовой Анастасии Юрьевны на тему: «Показатели клеточного иммунитета при атеросклерозе: прогностическая значимость и влияние терапии статинами», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – «кардиология», 14.03.10 – «клиническая лабораторная диагностика»

Работа Филатовой Анастасии Юрьевны посвящена изучению показателей клеточного иммунитета при атеросклеротическом поражении сонных и коронарных артерий, их прогностической значимости и изменениям под влиянием терапии статинами. Высокая частота сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных атеросклерозом, наряду с неразрешенными аспектами его патогенеза, определяют актуальность настоящего исследования.

На сегодняшний день, неоспоримым фактом стало то, что иммунная система играет одну из решающих ролей на различных стадиях атеросклероза. Клетки врожденного и приобретенного иммунитета являются активными участниками хронического низкоинтенсивного воспаления, которое лежит в основе атеросклеротического процесса. Результаты исследования CANTOS, безусловно, сделали раздел кардиоиммунологии еще большим центром научного интереса. В течение последних десятилетий активно проводились исследования по изучению прогностической значимости показателей клеточного иммунитета при атеросклерозе. Тем не менее, гетерогенность клеток иммунной системы, сложности в моделировании и трансляции результатов опосредуют неоднозначность полученных в результате этих исследований данных.

Статины являются одним из основных классов для профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с атеросклерозом. В значительной степени их протективный эффект связан с ингибированием 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) и, как следствие, снижением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. Помимо этого, по мере накопления все большего количества экспериментальных и клинических данных, были выявлены плеiotропные действия статинов, в частности – их противовоспалительная активность. Тем не менее, механизмы плеiotропных эффектов статинов во многом остаются не ясными. Так, одним из направлений является изучение влияния статинов на показатели клеточного иммунитета.

В представленной работе впервые изучены взаимосвязи между иммунологическими параметрами и выраженностью атеросклеротического поражения сонных артерий различной локализации – внутренней сонной артерии, бифуркации общей сонной артерии, дистальных сегментов общей сонной артерии. Показано, что содержание Tх17 в крови ассоциируется с

выраженностью атеросклероза внутренней, но не общей сонной артерии. Новизну представляют результаты, полученные при анализе субпопуляционного состава Т-лимфоцитов и моноцитов в разных возрастных группах пациентов с атеросклерозом коронарных артерий. Автором продемонстрировано связанное с возрастом снижение количества регуляторных Т-лимфоцитов в крови при неизменном количестве эффекторных популяций. Также было выявлено, что у пациентов моложе 60 лет в крови преобладают промежуточные моноциты, в то время как у пациентов старше 60 лет было отмечено увеличение содержания неклассических моноцитов за счет снижения количества классических моноцитов. Оригинальными являются данные о влиянии статинов на иммунный статус человека. Выявлено, что терапия аторвастатином ассоциируется с увеличением относительного содержания в крови Трег, увеличением соотношения Трег/Тх17 и уменьшением соотношения Тх-акт/Трег. В качестве преимущества данного исследования необходимо отметить использование при работе в условиях клеточной культуры низких доз статинов – соответствующих концентрации препаратов в крови пациентов, что отличает его от большинства опубликованных ранее работ в этой области. Показано, что статины дозозависимо подавляют миграцию и пролиферацию CD4<sup>+</sup> лимфоцитов *in vitro*, приводя к увеличению Трег. Помимо этого выявлено, что статины снижают способность макрофагов к активации, ингибируя продукцию цитокинов на посттранскрипционном уровне.

Полученные результаты, несомненно, имеют научно-практическую значимость – служат основой для разработки новых диагностических методов в ведении пациентов с атеросклеротическим поражением сонных и коронарных артерий, позволяют учитывать различия в выраженности иммуотропного действия статинов и данные иммунного статуса пациентов, в том числе при наличии сопутствующих хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

Автореферат изложен литературным языком в соответствии с общепринятыми требованиями. Результаты работы получены при помощи высокотехнологичных методов исследования и адекватного применения статистического анализа. Используемые материалы и методы соответствуют цели и задачам исследования. Положения, выносимые на защиту, и выводы соответствуют полученным результатам. Результаты работы имеют практическую значимость и внедрены в практическую и научную деятельность ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. По теме исследования подготовлены 9 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных работ, получен 1 патент на изобретение. Результаты работы обсуждены на всероссийских и международных научных конгрессах, конференциях и форумах, включая конгрессы Европейского атеросклеротического общества, Европейского общества кардиологов,

Европейской ассоциации по профилактической кардиологии, Европейского общества иммунологии. Личный вклад автора не представляет сомнений. Принципиальных замечаний к структуре, содержанию и оформлению автореферата нет.

**Заключение:**

На основании анализа автореферата можно заключить, что диссертация Филатовой Анастасии Юрьевны является завершённым научным трудом и соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г (в редакции постановления Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2006г, №748 от 02.08.2016г, №650 от 29.05.2017г, №1024 от 28.08.2017, №1186 от 01.10.2018г), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор, Филатова Анастасия Юрьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – «кардиология», 14.03.10 – «клиническая лабораторная диагностика».

Заместитель директора по научной и лечебной работе, руководитель отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), доктор медицинских наук (14.01.05 – кардиология)

 Рябов Вячеслав Валерьевич

На обработку персональных данных согласен

 Рябов Вячеслав Валерьевич

**Контактная информация:**

Рябов Вячеслав Валерьевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и лечебной работе, руководитель отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ; 634012, г. Томск, ул. Киевская 111А; тел.: +7(906)948-14-80; e-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru

Подпись д.м.н. Рябова В.В. заверяю  
Ученый секретарь НИИ кардиологии  
НИМЦ

« 26 » января 20 22 г.



 Ефимова Ирина Юрьевна