

## О Т З Ы В

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Попова Александра Федоровича на диссертацию Емельянова Артура  
Сергеевича «Роль полиморфизма иммунорегуляторных молекул в  
патогенезе рожи», представленную к защите на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 –  
патологическая физиология

**Актуальность работы.** Рожа является перманентной проблемой медицины в связи с ее частым рецидивированием и формированием различных осложнений, несмотря на своевременное современное этиотропное лечение. Нет никаких сомнений в том, что патогенез этого инфекционного заболевания зависит от состояния иммунологической реактивности больного, в котором ведущее значение принадлежит генетически детерминированным особенностям реализации функций защитных систем организма. В этом аспекте в настоящее время широко проводятся исследования в различных направлениях, когда изучаются генетические детерминанты функционирования иммунокомпетентных клеток, оценивается цитокиновая сигнализация в процессе реализации иммунного ответа и др. Но рожа характеризуется вовлечением в патологический процесс также системы гемостаза, активация которой вызывает образование микротромбов, тромбов или развернутого ДВС-синдрома.

Автор обоснованно выбрал для исследования полиморфизм генов сигнальных молекул CD14, TLR4, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , а также тканевого фактора – главного триггера гиперкоагуляции, который экспрессируется, главным образом, моноцитами/макрофагами, эндотелиальными клетками. Известно, что макрофаги кожи представляют самую мощную антиген-презентирующую функцию организма, которая, встречаясь с инфекцией, вызывает продукцию провоспалительных цитокинов. Указанные молекулы сами и совместно с

бактериальным липополисахаридом (ЛПС) индуцируют экспрессию тканевого фактора. В связи с этим, диссертант правильно выделил ось патогенеза, включающую представление бактериального ЛПС, продукцию провоспалительных цитокинов и развитие гиперкоагуляции. Исследование этой оси с учетом генетического полиморфизма всех молекул-участников является новым направлением и позволит усовершенствовать патогенез инфекционных заболеваний, оценить предрасположенность к действию инфекционного патогена и особенностям клинического течения заболевания, в том числе и развития осложнений.

В связи с вышеизложенным, работа А.С. Емельянова представляет большой интерес в теоретическом и практическом отношениях.

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

Перед диссертантом была поставлена цель изучить роль генетического полиморфизма иммунорегуляторных молекул CD14, TLR4, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , тканевого фактора в патогенезе рожи и выдвинуто 8 задач.

Для достижения цели и решения задач диссертантом выполнено клиничко-лабораторное обследование 104 больных рожей и 94 здоровых лиц. Автором применены современные методы лабораторного исследования, к числу которых относится полимеразная цепная реакция для детекции SNP генов цитокинов, иммуноферментный анализ для определения концентрации интерлейкинов, функциональный тест экспрессии тканевого фактора лейкоцитами. Так же проведена корректная статистическая обработка материала с использованием параметрических и непараметрических методов: осуществлялась оценка взаимосвязи качественных признаков, оценивалась ассоциация полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом, выполнены множественный регрессионный анализ и моделирование генетических взаимодействий (MDR или многофакторное уменьшение размерности). Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверялось на соответствие равновесию Харди-Вайнберга.

### **Научная новизна исследования**

Диссертантом описано первичное звено патогенеза рожи, которое зависит от активности генов, отвечающих как за синтез, так и экспрессию IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , CD14, TLR4, TF. В результате исследования установлено, что полиморфизм генов IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , CD14, TLR4, TF предрасполагает к роже, изменяя при этом уровень одноименных цитокинов. Автором доказано, что экспрессия тканевого фактора моноцитами не зависит от мутации гена TF, а увеличивается при нарастании уровня IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$ .

### **Научная и практическая значимость полученных результатов исследования и рекомендации по дальнейшему их использованию**

*Научная значимость.* Автор впервые описал ось, включающую наличие SNP генов IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , CD14, TLR4, TF, а также концентрацию IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и экспрессию тканевого фактора. Он впервые установил, какие аллели и какой генотип провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , а также экспрессируемых моноцитами/макрофагами молекул CD14, TLR4, TF ассоциированы с развитием рожи. При этом А.С. Емельянов впервые выделил, что носительство гомозиготного варианта СС промотора гена IL-1 $\beta$  G1473C обуславливает возникновение рецидивов рожи. Он также показал, что SNP генов IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  оказывает влияние на продукцию соответствующих цитокинов. Автор связал иммунные реакции и гемостаз, установив, что экспрессия тканевого фактора в первую очередь зависит от концентрации цитокинов, а не от полиморфизма гена TF, и, тем самым, доказал вторичный характер гиперкоагуляции у пациентов при роже. Это обстоятельство объясняет тот факт, что экспрессия тканевого фактора минимальна у больных эритематозной, а максимальная – с буллезно-геморрагической формой заболевания.

*Практическая значимость исследования.* Полученные результаты могут послужить основой для разработки новых подходов к оценке риска, профилактике, прогнозированию развития рожи. Выявленные сведения о

наличии полиморфизмов генов молекул IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , CD14, TLR4 могут быть включены в генетический паспорт индивидуумов и совместно с другими полиморфизмами использоваться для оценки риска развития рожи. Примечательно, что на основании сведений о наличии SNP иммунорегуляторных молекул А.С. Емельянов разработал «Способ прогнозирования риска развития рожи» и получил патент РФ на это изобретение.

### **Структура и объем диссертации**

Объем, структура, логика подачи материала в диссертации замечаний не вызывают. Диссертационное исследование оформлено традиционно, изложено на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики методов исследований, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 17 таблицами, 12 рисунками. Список литературы содержит 221 источник, из них 131 – отечественных, 90 – зарубежных авторов.

Глава собственных исследований написана литературным языком, с четким и подробным изложением материала, оформлены в соответствии с действующим ГОСТ, иллюстрирована информативными таблицами и рисунками, клиническими примерами.

В целом для работы характерна последовательность изложения и обоснованность выполненных научных исследований. Логика исследования отражена в последовательно поставленной цели, вытекающих из нее задач, которые закономерно раскрываются в положениях, выносимых на защиту, и выводах. Положения, вынесенные на защиту, выводы сформулированы корректно, аргументированы, подтверждены статистическим анализом полученных данных. В представленной диссертации А.С. Емельянов демонстрирует хорошее знание состояния вопроса, умело использует современную литературу для обсуждения полученных результатов, приводит клинические примеры с учетом выполненных исследований.

Материалы диссертации полностью освещены в научной печати – опубликовано 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, одна из них вошла в международную базу цитирования Scopus, а также в других статьях и материалах международных, российских конгрессов, конференций, съездов (20 публикаций).

Автореферат соответствует содержанию диссертации, написан четко, оформлен согласно требованиям, иллюстрирован 2 рисунками и 7 таблицами.

*Результаты работы рекомендуются* к широкому внедрению в клиническую практику лечебно-профилактических учреждений и клиничко-диагностических лабораторий для прогнозирования риска развития рожи и течения заболевания. Кроме того, материалы данной диссертации могут использоваться исследователями различных специальностей для поиска «диагностического эталона» с целью улучшения результатов профилактики и лечения больных с различной инфекционной патологией. Материалы данного исследования могут использоваться в учебном процессе кафедр патологической физиологии, микробиологии, клинической иммунологии, инфекционных болезней высших медицинских учебных заведений.

### **Замечания и вопросы по содержанию работы**

В тексте диссертации содержатся стилистические погрешности, которые не являются принципиальными и не влияют на научную и практическую ценность диссертационного исследования. В рамках дискуссии хотелось бы получить ответ на следующие вопросы:

1. Как Вы считаете, может ли отдельно взятый полиморфизм молекул, которые Вы изучали, определять предрасположенность к роже?

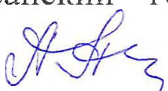
2. Вы описали начальное звено патогенеза рожи и доказали наличие оси молекул-участников. Как Вы думаете, существует ли подобная ось механизма саногенеза рожи?

3. Как Вы считаете, можно ли предложенными Вами методами прогнозировать развитие той или иной клинической формы рожи (эритематозной, буллезной, геморрагической)?

**Заключение.** Научный труд А.С. Емельянова «Роль полиморфизма иммунорегуляторных молекул в патогенезе рожи» является самостоятельной научно-квалификационной работой, результаты которой обеспечивают решение важной задачи о роли полиморфизма иммунорегуляторных молекул в патогенезе рожи, имеющей первостепенное значение для патологической физиологии, в которой автор описал патогенетическую ось, включающую наличие SNP генов IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , CD14, TLR4, TF, а также концентрацию IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и экспрессию тканевого фактора, обуславливающую персонализированное реагирование защитных систем организма при роже. Диссертация соответствует паспорту специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Научная работа А.С. Емельянова по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, а также степени достоверности и обоснованности полученных данных в полной мере отвечает требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями от 01.10.2018 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России  Попов Александр Федорович  
Рабочий адрес: Приморский край, 690002, г. Владивосток, проспект Острякова, д. 2. Телефон: 89147045620 E-mail: doctor.popov@mail.ru

Подпись Попова А.Ф. заверяю

Проректор ФГБОУ ТГМУ Минздрава России

д.м.н., профессор



Гранковская Л.В.