

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Емельянова Артура Сергеевича «Роль полиморфизма иммунорегуляторных молекул в патогенезе рожи», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы

Современный взгляд на патогенез инфекционных заболеваний связан с широким изучением генетического полиморфизма генов многих молекул, которые определяют особенности иммунологического реагирования человека: цитокинов, рецепторы к ним, адгезивных факторов и др. Разнообразие их генетических вариантов сказывается на кооперации клеток при развитии иммунного ответа на патогены, тем самым обуславливают его направление и эффективность. Рожа не является исключением. Стрептококковая инфекция, поражающая кожу, запускает целый каскад защитных реакций, включающих иммунитет, гемостаз, неспецифическую резистентность организма. У одних пациентов заболевание завершается полным выздоровлением, у других – формируются осложнения, тяжелое течение и рецидивы рожи. Объяснение этому можно дать, изучив генетические варианты молекул, принимающих участие в защитных механизмах в ответ на внедрение инфекции. В связи с этим, диссертант логично принялся изучать не только полиморфизм единичных нуклеотидов (SNP) молекул первичного звена иммунного ответа, но и триггера гемостатических реакций – тканевого фактора и его экспрессию, поскольку известно, что при роже гиперкоагуляция, тромбоз являются ранними проявлениями заболевания и лежат в основе формирования его осложнений. Таким образом, результаты исследования А.С. Емельянова позволяют не только более глубоко объяснить патогенез рожи, в основе которого лежит иммунологическое звено, но и предсказать генетическую предрасположенность к заболеванию, особенностям клинического течения, возможное развитие осложнений и его исход.

В связи с вышеизложенным, выбранная диссертантом тема исследования чрезвычайно актуальна и представляет интерес не только для специалистов фундаментальной медицины, но и для клиницистов-практиков.

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

Диссертация изложена на 115 страницах, написана в традиционной форме и включает введение, обзор литературы, изложение материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований,

обсуждения полученных результатов, выводов и указателя литературы. Автором достаточно четко сформулирована цель, которая состояла в исследовании роли генетического полиморфизма иммунорегуляторных молекул CD14, TLR4, IL-1 β , TNF α , TF, а также поставлены 4 задачи.

Для достижения цели и решения задач диссертантом обследованы больные с рожей, а также здоровые лица. В исследовании были использованы современные наукоемкие методики, включающие полимеразно-цепную реакцию, иммуноферментный метод, функциональный тест экспрессии тканевого фактора и др. Автором выбраны адекватные методы статистической обработки, включающие проверку на соответствие равновесию Харди-Вайнберга, критерий χ^2 (Пирсона), для оценки ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом рассчитывали показатель отношения шансов (OR), проведены многофакторный регрессионный анализ и MDR-анализ.

Научная новизна не вызывает сомнений. Автор впервые описал первичное звено патогенеза рожи в котором четко прослеживается ось: «SNP генов молекул CD14, TLR4, IL-1 β , TNF α – концентрация IL-1 β , TNF α – экспрессия тканевого фактора». Диссертант впервые выявил, что определенные аллели и генотипы CD14, TLR4, IL-1 β , TNF α ассоциированы с развитием рожи. Он установил, что наличие гомозиготного варианта CC промотора гена IL-1 β G1473C обуславливает рецидивирующее течение рожи.

Очень важный факт установил А.С. Емельянов по экспрессии тканевого фактора. Его функциональная активность совершенно не зависит от полиморфизма гена, кодирующего фактор свертывания. Но его экспрессия находится под контролем концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF α , а та, в свою очередь, зависит от наличия SNP IL-1 β G1473C и TNF α G308A. Обнаруженная зависимость подчеркивает вторичный характер гиперкоагуляции при роже и обуславливает тяжесть клинического течения заболевания: гиперкоагуляция наименее выражена при эритематозной, и наиболее заметна при буллезно-геморрагической форме заболевания.

В диссертационной работе А.С. Емельянов демонстрирует хорошее знание состояния вопроса, умело использует современную литературу для обсуждения полученных результатов.

В представленной диссертации результаты исследований полностью соответствуют поставленной цели и задачам, условия постановки экспериментов и выбранные методы исследования в достаточной степени корректны, достоверность полученных данных подтверждена статистически и не вызывает никаких сомнений. Сформулированные автором выводы и заключения обоснованы.

По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в ведущих рецензируемых журналах, определенных ВАК, в том числе 1 статья в журнале, цитируемом в международной базе Scopus, 20 публикаций в журналах, не включенных в перечень ВАК и сборниках научных форумов различного уровня. По материалам научной работы автором получен патент на изобретение РФ «Способ прогнозирования риска развития рожи» (№2683314).

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

Научная значимость. Автором представлены новые данные о распространенности SNP генов молекул CD14, TLR4, IL-1 β , TNF α и TF среди здоровых лиц и больных рожей на территории Забайкальского края.

А.С. Емельянов установил взаимосвязь между носительством отдельных аллелей и генотипов SNP CD14, TLR4, IL-1 β , TNF α и рецидивированием и тяжелым течением рожи. Полученные результаты позволяют углубить знания не только о патогенезе, но и определить генетические предикторы инфекционного заболевания.

Практическая значимость исследования. Диссертантом убедительно доказана возможность прогнозирования риска развития рожи, а также предсказать вероятность рецидивирующего течения заболевания и тромбогеморрагических нарушений. На основании полученных данных об SNP генов молекул CD14, TLR4, IL-1 β , TNF α разработана MDR-модель развития рожи и защищена патентом РФ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. По материалам диссертационной работы автором сделан ряд внедрений, в основном, на региональном уровне. Так, новые сведения о роли SNP генов CD14, TLR4, IL-1 β , TNF α и тканевого фактора в патогенезе рожи, а также методику проведения функционального теста экспрессии тканевого фактора моноцитами периферической внедрены в учебный процесс кафедр инфекционных болезней, нормальной физиологии ФГБОУ ВО ЧГМА, а также в лечебно-диагностическую работу ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» г. Читы. Следует внедрить MDR-модель для прогнозирования риска развития рожи, ее рецидивов, а также тяжести течения и осложнений.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации не имею. Наряду с положительной оценкой диссертации возникли вопросы дискуссионного характера:

1. Во введении, в разделе «Методология и методы исследования диссертации» группа здоровых лиц определяется как «... волонтеры, считающие себя здоровыми,...». Как формировалась контрольная группа?
2. Можно ли предположить, что представленный в диссертации вторичный характер гиперкоагуляции, не связанный с SNP гена тканевого фактора, наблюдается только при роже или этот механизм распространяется на другие инфекционные заболевания?
3. Какой механизм экспрессии тканевого фактора на моноцитах/макрофагах при взаимодействии бактериального ЛПС с поверхностными молекулами CD14 и TLR4?

Заключение

Диссертация Емельянова Артура Сергеевича «Роль полиморфизма иммунорегуляторных молекул в патогенезе рожи» является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена важная задача, раскрывающая роль оси «SNP генов IL-1 β , TNF α , CD14, TLR4 – концентрация IL-1 β , TNF α – экспрессия тканевого фактора» в патогенезе и предикции рожи, имеющая первостепенное значение для патологической физиологии.

Диссертационная работа А.С. Емельянова соответствует пунктам паспорта специальности 14.03.03 – патологическая физиология: 2) «изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний»; 3) «анализ механизмов саногенеза, направленных на предотвращение повреждающего действия патогенного агента на организм, его органы и системы, изучение причин и особенностей взаимной трансформации саногенетических и патогенетических механизмов»; 4) «изучение состояния болезни, его взаимоотношения с состоянием здоровья, исследование патогенетических и саногенетических механизмов, функционирующих на всем протяжении этого процесса – от состояния предболезни до выздоровления»; 5) «изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин развития неполного выздоровления и формирования на этой основе последующего состояния предболезни»; 6) «изучение состояния реактивности организма, т.е. комплекса его видовых, половых, возрастных, конституциональных и индивидуальных особенностей, определяющих характер его реагирования на раздражители».

Резюмируя вышеизложенное, считаю, что диссертационное исследование А.С. Емельянова соответствует требованиям п. 9 Положения «О присуждении ученых степеней», Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (с изменениями от 01.10.2018 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант достоин искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
руководитель лаборатории клеточно-молекулярной
физиологии и патологии обособленного подразделения
«Научно-исследовательский институт медицинских
проблем Севера» ФГБНУ «Федеральный
исследовательский центр «Красноярский
научный центр Сибирского
отделения РАН»

Савченко Андрей Анатольевич

Данные об авторе отзыва: Савченко Андрей Анатольевич, доктор медицинских наук (по специальности 14.03.03 – патологическая физиология), профессор, руководитель лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г, тел. 8(391)228-06-62, Моб.тел.: +79059713715; e-mail: aasavchenko@yandex.ru.

