

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. ректора ФГБОУ ВО «Красноярский
государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации

д.м.н. А.В. Протополов

« 13 » сентября 2019 г.

ОТЗЫВ

**ведущей организации о научно-практической значимости диссертации
А.С. Емельянова на тему «Роль полиморфизма иммунорегуляторных
молекул в патогенезе рожи», представленной на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03. –
патологическая физиология**

Актуальность работы. Рожа, как представитель группы стрептококковых инфекций, занимает одно из первых мест по распространенности среди инфекционной патологии после острых респираторных, кишечных инфекций, вирусных гепатитов. Особенностью течения заболевания является склонность к рецидивированию, а также существенная доля тяжелых форм и осложнений, медленная репарация в очаге воспаления, формирование хронической лимфовенозной недостаточности, приводящей к инвалидизации пациентов. Реагирование защитных систем организма в ответ на внедрение стрептококковой инфекции зависит от генетических факторов персонально каждого пациента. Поэтому механизм развития заболевания в каждом случае включает в себя генетические варианты множества иммунорегуляторных молекул, охватывающих рецепторный аппарат иммунокомпетентных клеток, сигнальные молекулы, целый каскад эффекторных молекул. Среди последних – тканевой фактор, экспрессируемый макрофагами/моноцитами и эндотелиальными клетками, является триггером гиперкоагуляции, активируя

проферментно-ферментный каскад системы гемостаза. Механизмы системы гемостаза совместно с иммунными механизмами обуславливают развитие осложнений, таких как тромбоз и ДВС-синдром. Поскольку иммунитет и гемостаз составляют единую систему защиты организма, то поиск генетических предикторов, связанных с ее реагированием является важным для объяснения особенностей патогенеза заболевания.

В связи с вышеизложенным, тема научного исследования А.С. Емельянова об изучении роли генетического полиморфизма иммунорегуляторных молекул позволяет не только объяснить патогенез, рожи на молекулярном уровне, но и определить генетические маркеры предрасположенности и оценить риск развития рецидивов и осложнений заболевания. Таким образом, диссертационный труд А.С. Емельянова является актуальным в теоретическом и практическом отношении.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена в классической форме и включает введение, обзор литературы, характеристику материалов и методов исследования, главу собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и указателя литературы.

Автор поставил цель изучить роль генетического полиморфизма иммунорегуляторных молекул *CD14*, *TLR4*, *IL-1 β* , *TNF α* , *TF* в патогенезе рожи.

Диссертант провел комплексное обследование 104 больных рожей (средней степени тяжести с первичным и рецидивирующим течением, эритематозной, эритематозно-буллезной, буллезно-геморрагической формами) и 94 условно здоровых людей, проживающих на территории Забайкальского края.

В работе использованы современные лабораторные методы, включающие полимеразно-цепную реакцию, иммуноферментный метод лабораторного исследования концентрации цитокинов, оригинальный метод определения экспрессии тканевого фактора и др.

Диссертантом выбраны адекватные методы статистической обработки с использованием параметрической и непараметрической статистики, включающей: оценку взаимосвязи качественных признаков, ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом, выполнение множественного регрессионного анализа и моделирование генетических взаимодействий.

В научном труде 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 проведения наблюдений и выбранные методы исследования в достаточной степени корректны, достоверность полученных данных подтверждена статистически, выводы обоснованы и не вызывают никаких сомнений.

По материалам диссертации А.С. Емельяновым опубликовано 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, в т.ч. 1 статья в журнале, входящем в международную базу цитирования Scopus; 4 статьи в журналах, не входящих в перечень журналов, рекомендованных ВАК; 1 патент на изобретение РФ, 16 тезисов в сборниках международных, российских научных конференций, конгрессов и съездов.

Автореферат полностью отражает основное содержание работы.

Научная новизна исследования. Диссертантом впервые описано первичное звено патогенеза рожи, зависящее от активности генов провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF α , рецепторов CD14, TLR4, трансмембранного белка TF. В результате исследования установлено, что полиморфизм генов IL-1 β , TNF α , CD14, TLR4, TF, изменяя при этом уровень одноименных цитокинов, усиливает вероятность развития рожи, ее осложненного течения. Автором доказано, что экспрессия тканевого фактора моноцитами увеличивается при нарастании уровня IL-1 β и TNF α и не зависит от мутации гена TF.

Теоретическая и практическая значимость.

Теоретическая значимость исследования. Результаты диссертационной работы расширяют представления о патогенезе рожи: впервые описано первичное звено, включающее наличие SNP генов IL-1 β , TNF α , CD14, TLR4, TF, а также концентрацию IL-1 β , TNF α и экспрессию тканевого фактора. А.С. Емельянов впервые выделил, что носительство гомозиготного варианта CC промотора гена IL-1 β G1473C обуславливает возникновение рецидивов рожи. Диссертантом показано, что SNP генов IL-1 β , TNF α оказывает влияние на продукцию соответствующих цитокинов. Автор связал иммунные реакции и гемостаз, доказав, что экспрессия тканевого фактора зависит от концентрации цитокинов, а не от полиморфизма гена TF, обуславливая вторичный характер гиперкоагуляции у пациентов при роже.

Практическая значимость исследования. Полученные результаты могут послужить основой для разработки новых подходов к оценке риска, профилактике, прогнозированию риска развития рожи и ее рецидивирования. Использование математической модели, на основании которой диссертантом разработан «Способ прогнозирования риска развития рожи» (патент РФ № 2683314, МПК G01N 33/48), позволяет выявить предрасположенность к

данному патологическому процессу на доклиническом этапе.

Результаты работы рекомендуются к внедрению в учебный процесс кафедр патологической физиологии, микробиологии, клинической иммунологии, инфекционных болезней высших медицинских учебных заведений. Методы идентификации полиморфизмов генов в развитии заболеваний кожи могут быть в дальнейшем рассмотрены в качестве основы для создания современных систем прогнозирования течения исходов хронических дерматологических заболеваний. Кроме того, материалы данной диссертации могут служить основой для формирования новых подходов диагностики различной инфекционной патологии на доклиническом этапе. Для этого целесообразно было бы издать методические рекомендации для практикующих врачей, в которых изложить сведения о SNP генов и их вклад в развитие мультифакторных заболеваний кожи.

Заключение

Диссертация Емельянова Артура Сергеевича «Роль полиморфизма иммунорегуляторных молекул в патогенезе рожи» является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена важная задача, раскрывающая роль полиморфизма иммунорегуляторных молекул в патогенезе рожи, отражающая патогенетическую ось «SNP генов IL-1 β , TNF α , CD14, TLR4, TF, а также концентрацию IL-1 β , TNF α и экспрессию тканевого фактора», имеющая первостепенное значение для патологической физиологии.

Научный труд 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».

Таким образом, диссертационная работа А.С. Емельянова соответствует требованиям п. 9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденных 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.

Диссертация Емельянова Артура Сергеевича на тему: «Роль полиморфизма иммунорегуляторных молекул в патогенезе рожи» рассмотрена и обсуждена на заседании кафедры патологической физиологии « 30 » августа 2019 г. (протокол № 1).

Заведующая кафедрой патологической физиологии
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения РФ,
доктор медицинских наук, профессор
660022, г. Красноярск, ул Партизана Железняка, 1.
e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru, Телефон: +79059700955

Татьяна Геннадьевна Рукша

Подпись Т.Г. Рукша заверяю:

Подпись	<i>Т.Г. Рукша</i>
УДОСТОВЕРЯЮ:	
спец	управления кадров
(подпись)	<i>М.Б. Мбокзаренко</i>
(подпись)	<i>13 09 2019</i>

