

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО «Иркутский
государственный медицинский
университет» Минздрава России,
д.м.н., профессор



И.В. Малов

« 13 » *сентября* 2020 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Сахаровой Дарьи Александровны «Роль генетического полиморфизма иммунорегуляторных молекул в патогенезе хронического вирусного гепатита С», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы диссертации

Высокая распространенность в мире числа инфицированных вирусом гепатита С, достигающая 1 % от всего населения, свидетельствует об актуальности изучения разных аспектов данного инфекционного заболевания. Считается, что прогрессирование вирусного гепатита С связано преимущественно не с вирусологическими факторами, а с особенностями организма человека, ведь механизмы течения гепатотропной вирусной инфекции находятся под контролем со стороны иммунной системы. Является установленным факт, что центральную роль в элиминации или хронизации вирусного гепатита С, а также в последующем повреждении печени играет Т-клеточное звено иммунитета. Кроме того, в последние годы интенсивно ведется поиск генов-кандидатов предрасположенности к вирусным

гепатитам, для чего изучаются в первую очередь разнообразные гены иммунной системы. Причём индивидуальный набор данных генов может определять не только повышенный риск развития вирусного гепатита, но и вероятность его хронизации, степень активности, возможные осложнения и исходы.

Поэтому актуальность проблемы, рассматриваемой в кандидатской диссертации Сахаровой Д.А., обусловлена как высокой распространенностью хронического вирусного гепатита С, так и необходимостью дальнейшего изучения иммуногенетических механизмов данного заболевания.

Перспективными в этом направлении необходимо считать исследования, посвященные уточнению роли полиморфизмов генов иммунорегуляторных молекул в предрасположенности к развитию хронического вирусного гепатита С и влиянии на его течение, что будет иметь большое практическое значение в плане разработки методов прогнозирования исходов вирусного гепатита С.

Как раз все эти вопросы рассматриваются в представленной диссертационной работе, основная цель которой – изучение роли полиморфизмов генов рецептора CD14, Toll-like-рецепторов, рецептора к иммуноглобулину G и β -дефензинов в иммунологическом звене патогенеза хронического вирусного гепатита С.

Актуальность темы научной работы подтверждается проведенным анализом современных литературных данных по этой проблеме.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования

Научная новизна исследования и полученных результатов не вызывает сомнений. Автором установлена связь полиморфных вариантов гена рецептора CD14 (C-159T), генов TLR4 (Thr399Ile) и TLR9 (A2848G), гена DEFB1 (G-20A) с предрасположенностью к развитию хронического вирусного гепатита С.

Несомненный научный интерес вызывают данные о состоянии клеточного иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от носительства разных генотипов мутаций гена рецептора CD14, генов Toll-like-рецепторов, гена дефензина бета 1. Впервые обнаружено, что генотипы T/T, C/T и аллель T полиморфизма CD14 (C-159T) ассоциированы со снижением популяций активированных Т-лимфоцитов и активированных Т-киллеров. Генотип Ile/Ile полиморфизма TLR4 (Thr399Ile) сопряжен с увеличением содержания активированных Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-киллеров, Т-NK-клеток и увеличением показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Генотипы G/G, A/G и аллель G полиморфизма TLR9 (A2848G) ассоциированы со снижением числа активированных Т-хелперов. Для носителей генотипа A/A полиморфизма дефензина-β-1 (G-20A) характерно увеличение содержания NK-клеток до контрольных значений.

Впервые разработана модель многофакторной редукции размерности с использованием сведений об SNP генов CD14 (C159T), DEFB1 (G-20A), TLR9 (A2848G).

Теоретическая значимость. В процессе выполнения исследования получены новые данные о распространенности различных аллельных вариантов гена рецептора CD14 (C-159T), генов Toll-like-рецепторов: TLR2 (Arg753Gln), TLR3 (Phe412Leu), TLR4 (Asp299Gly), TLR4 (Thr399Ile), TLR6 (Ser249Pro), TLR9 (T-1237C) и TLR9 (A2848G), гена рецептора к иммуноглобулину G-FCGR2A (His166Arg), генов дефензина бета 1 (G-20A; G-52A) среди здоровых и больных хроническим вирусным гепатитом С.

В результате было установлено, что SNP генов CD14 (C-159T), TLR4 (Thr399Ile), TLR9 (A2848G), DEFB1 (G-20A) ассоциированы с развитием хронического вирусного гепатита С и оказывают значительное влияние на состояние клеточного иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию при данном заболевании.

На основании полученных результатов автором разработана новая модель индивидуального прогнозирования риска развития хронического вирусного гепатита С.

Практическое значение результатов исследования определяется тем, что в диссертационной работе разработана новая модель индивидуального прогнозирования развития хронического вирусного гепатита С с использованием сведений об SNP генов CD14 (C159T), DEFB1 (G-20A), TLR9 (A2848G). Полученные результаты могут послужить основой для создания новых подходов к прогнозированию течения вирусного гепатита С у носителей определенных генотипов.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций

Обоснованность научных результатов и выводов подтверждается высоким научно-методическим уровнем диссертационной работы, проведенной на большом материале (140 человек) с использованием современных методов, сертифицированного оборудования и реактивов, с применением статистической обработки полученных результатов.

Лабораторная часть исследования выполнена в НИИ «Молекулярной медицины» Читинской государственной медицинской академии. Для анализа полиморфизмов генов был использован метод аллель-специфической полимеразной цепной реакции. Иммунологические исследования осуществлялись при помощи проточной цитофлюорометрии.

Первичная документация и материалы статистической обработки проверены и признаны достоверными.

За счет использования современных непараметрических методов статистической обработки и тщательного сопоставления полученных результатов автору удалось установить ряд новых научных фактов и положений, имеющих серьезную ценность для патологической физиологии.

Научные положения и выводы достаточно аргументированы и логично вытекают из результатов проведенных исследований.

Основные положения исследования доложены на международных, всероссийских и региональных конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 5 в журналах, включенных в перечень, утвержденный Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ.

Автореферат диссертации полностью отражает основное содержание работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Считаем целесообразным использовать результаты диссертационной работы Сахаровой Д.А., выполненной по специальности «Патологическая физиология», в учебном процессе на кафедрах патологической физиологии, клинической иммунологии и инфекционных болезней высших медицинских учебных заведений, в том числе при обучении врачей на циклах повышения квалификации.

Полученные результаты могут быть использованы для прогнозирования хронического вирусного гепатита С. Кроме того, материалы данной диссертации могут служить основой для формирования новых подходов к диагностике различной инфекционной патологии на доклиническом этапе.

При ознакомлении с диссертацией и авторефератом Д.А. Сахаровой обнаружены отдельные стилистические погрешности, однако принципиальных замечаний диссертационная работа не вызывает.

Заключение

Диссертация Сахаровой Дарьи Александровны «Роль генетического полиморфизма иммунорегуляторных молекул в патогенезе хронического

вирусного гепатита С» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная научная задача, раскрывающая значение полиморфизма иммунорегуляторных молекул в механизмах влияния на состояние клеточного иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию при хроническом вирусном гепатите С. Новые научные результаты, полученные диссертантом, являются оригинальными и достоверными, и имеют существенное значение для патологической физиологии.

Диссертационное исследование соответствует следующим пунктам паспорта специальности 14.03.03 – «Патологическая физиология»: п. 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»; п. 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»; п. 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»; п. 9 «изучение этиологии, патогенетических и саногенетических механизмов при заболеваниях конкретных органов и систем, а также патогенетических основ их клинической симптоматики».

Таким образом, диссертация Д.А. Сахаровой соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 01.10.2018 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает

присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв обсужден на заседании кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 10 января 2020 года, протокол № 1.

Заведующий

кафедрой патологической физиологии и
клинической лабораторной диагностики
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



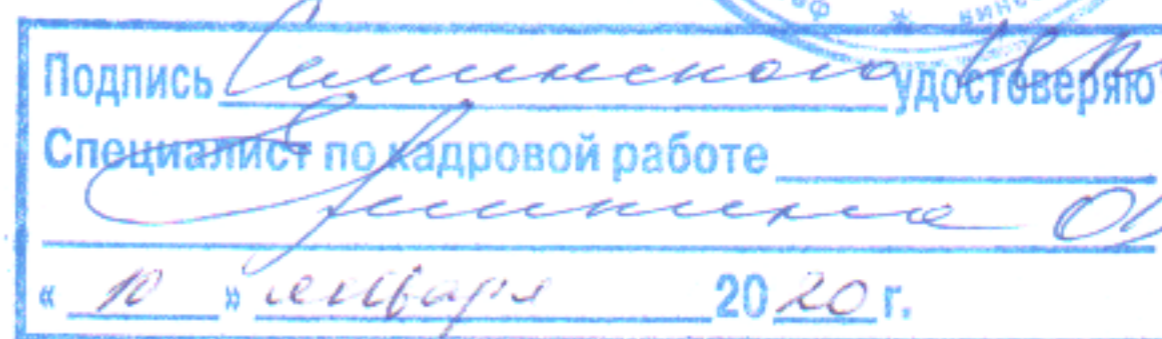
Семинский Игорь Жанович

Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1

Телефон: 8 (3952) 224032

E-mail: i.seminskiy@ismu.baikal.ru

Подпись Семинского И.Ж. заверяю:



«10» января 2020 г.