

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Попова Александра Федоровича на диссертационную работу Сахаровой Дарьи Александровны «Роль генетического полиморфизма иммунорегуляторных молекул в патогенезе хронического вирусного гепатита С», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология

**Актуальность темы диссертационного исследования.** Хронический вирусный гепатит С остается актуальной проблемой для медицины ввиду своей высокой распространенности и частой хронизации с формированием различных осложнений, несмотря на успехи современной противовирусной терапии. Нет никаких сомнений, что патогенез данного инфекционного заболевания зависит не только от свойств возбудителя, но и от состояния иммунологической реактивности больного, в котором важное значение имеют генетически детерминированные особенности иммунного ответа. Поэтому в настоящее время широко проводятся исследования в различных направлениях, когда изучаются генетические детерминанты функционирования иммунокомпетентных клеток, оценивается цитокиновая сигнализация и многие другие аспекты в процессе реализации функций защитных систем организма.

В свою очередь, течение вирусного гепатита С часто характеризуется неэффективностью цитотоксического Т-клеточного иммунного ответа, что может приводить к его хронизации. Индивидуальные особенности иммунного ответа также являются ключевыми в механизмах повреждения печени. Поэтому автор обоснованно выбрала для исследования полиморфизмы генов рецептора CD14, Toll-like-рецепторов, рецептора к иммуноглобулину G и  $\beta$ -дефензинов, которые принимают непосредственное участие в реализации клеточного иммунного ответа. Исследование показателей клеточного иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии с учетом генетического полиморфизма представленных молекул-участников является новым направлением и позволит усовершенствовать патогенез вирусного гепатита С, оценить предрасположенность к его хроническому течению, в том числе и к развитию осложнений.

Исходя из вышеизложенного, работа Дарьи Александровны Сахаровой является актуальной и представляет существенный интерес в теоретическом и практическом отношениях.



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

Автором в работе была сформулирована цель изучить роль полиморфизмов генов рецептора CD14, Toll-like-рецепторов, рецептора к иммуноглобулину G и  $\beta$ -дефензинов в иммунологическом звене патогенеза хронического вирусного гепатита С и выдвинуто 4 задачи.

Для достижения цели и решения поставленных задач диссертантом выполнено клинико-лабораторное обследование 74 больных хроническим вирусным гепатитом С и 66 здоровых лиц. Автором применены современные методы лабораторного исследования, к числу которых относится полимеразная цепная реакция для детекции SNP генов, проточная цитофлюорометрия для иммунологического обследования.

Статистическая обработка материала проведена грамотно с использованием непараметрических методов: осуществлялась оценка взаимосвязей качественных признаков, анализ ассоциации полиморфных вариантов генов с показателями иммунограммы и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезией, выполнено моделирование генетических взаимодействий (MDR или многофакторное уменьшение размерности). Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверялось на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Используемые методы статистического анализа данных соответствуют задачам работы.

Выводы логично вытекают из представленного материала, отвечают поставленным задачам. Обоснованность научных положений и выводов обусловлена глубиной и четкостью изложения материала по теме исследования.

## **Научная новизна и практическая значимость полученных результатов исследования.**

**Научная новизна исследования.** Автором в исследовании изучена распространенность 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, впервые установлена связь полиморфных вариантов гена рецептора CD14 (C-159T), генов TLR4 (Thr399Ile) и TLR9 (A2848G), гена дефензина бета 1 (G-20A) с предрасположенностью к развитию хронического вирусного гепатита С.



При этом Сахарова Д.А. впервые описала состояние 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. Установлено, что генотипы T/T, C/T и аллель T полиморфизма CD14 (C-159T) ассоциированы со снижением популяций активированных T-лимфоцитов и активированных T-киллеров. Генотип Pe/Pe полиморфизма TLR4 (Thr399Ile) сопряжен с увеличением содержания активированных T-лимфоцитов, T-хелперов и T-киллеров, T-NK-клеток и увеличением показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Показано, что генотипы G/G, A/G и аллель G полиморфизма TLR9 (A2848G) ассоциированы со снижением числа активированных T-хелперов. Обнаружено, что для носителей генотипа A/A полиморфизма дефензина-β-1 (G-20A) характерно увеличение содержания NK-клеток до контрольных значений.

**Практическая значимость исследования.** На основании полученных данных автором была разработана новая модель индивидуального прогнозирования развития хронического вирусного гепатита С, что может послужить основой для создания новых подходов к оценке риска, профилактике и прогнозированию развития хронической HCV-инфекции у носителей определенных генотипов.

**Степень достоверности полученных результатов.** Сахарова Д.А. на должном уровне использовала известные современные научные методы обоснования полученных результатов и выводов.

Основные результаты диссертационной работы представлены в научных публикациях, а также неоднократно докладывались и обсуждались на научных конференциях разного уровня. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 5 – в журналах, вошедших в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий.

Основные положения работы включены в программы обучения и научно-исследовательскую деятельность на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии Читинской государственной медицинской академии. Результаты исследования используются в клинической практике Краевой клинической инфекционной больницы Забайкальского края.

**Оценка содержания диссертации.** Объем, структура и логика подачи материала в диссертации замечаний не вызывают. Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора



литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственного исследования, обсуждения полученных результатов, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 2 рисунками.

Соискателем был проведён анализ литературных источников отечественных и зарубежных изданий, которые затрагивают вопросы иммунопатогенеза и иммуногенетические аспекты хронического вирусного гепатита С. Список использованной литературы включает 309 источников, из них 96 отечественных и 213 зарубежных авторов.

Само исследование выполнено на достаточном клиническом материале с использованием современных методов исследования.

Глава собственных исследований написана грамотно, литературным языком, обладает внутренним единством, последовательностью и четкостью изложения материала. 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 адекватным статистическим анализом полученных данных. Содержание работы соответствует действующим требованиям оформления.

Автореферат полностью отображает сущность диссертации, иллюстрирован информативными таблицами и рисунками.

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

В тексте диссертации содержится ряд опечаток и неудачных стилистических оборотов. Замечания к работе являются частными, они не снижают практической ценности данного диссертационного исследования. В рамках обсуждения диссертации хотелось бы задать несколько вопросов:

1. Оценивали ли Вы в процессе выполнения исследования влияние генотипов вируса гепатита С на иммунитет?
2. Как Вы можете объяснить, почему мутантная аллель TLR4 (Thr399Ile) в гомозиготном варианте не встречается у здоровых людей?
3. Какова роль рецептора CD14 в снижении количества активированных Т-лимфоцитов?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Сахаровой Дарьи Александровны на тему: «Роль генетического полиморфизма иммунорегуляторных молекул в патогенезе хронического вирусного гепатита С» является самостоятельной и



законченной научно-квалификационной работой, результаты которой обеспечивают решение важной научной задачи о роли полиморфизма иммунорегуляторных молекул в патогенезе хронического вирусного гепатита С, имеющей первостепенное значение для патологической физиологии. Диссертация соответствует паспорту специальности 14.03.03 – патологическая физиология, а именно пунктам 2, 3, 4, 9.

Диссертационное исследование Д.А. Сахаровой 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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

**Официальный оппонент:**

Профессор кафедры инфекционных болезней  
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный  
медицинский университет» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

Попов Александр Федорович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Попова Александра Федоровича заверяю:

Ученый секретарь ученого совета д.м.н., профессор Просекова Е.В.



ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России

Адрес: 690002, Приморский край, г. Владивосток, пр. Острякова, дом 2. Тел.: 8 (423) 242-97-78 E-mail: [mail@tgm.ru](mailto:mail@tgm.ru)

«10» января 2020 г.