

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента на диссертацию**

**Сахаровой Дарьи Александровны «Роль генетического полиморфизма иммунорегуляторных молекул в патогенезе хронического вирусного гепатита С», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология**

### **Актуальность темы**

Патогенез многих инфекционных заболеваний в настоящее время стал рассматриваться с позиции влияния генетического полиморфизма генов многих молекул на особенности иммунологического реагирования человека. Разнообразие генетических вариантов иммунорегуляторных молекул, в частности цитокинов, адгезивных факторов, рецепторов к ним и др., может сказываться на кооперации клеток при развитии иммунного ответа на инфекционный агент, влияя на эффективность его элиминации. Вирус гепатита С также запускает целый каскад защитных реакций организма, при этом в одних случаях может происходить выздоровление, а в других – хронизация инфекционного процесса с последующим развитием осложнений. К сожалению, хроническое течение вирусного гепатита С характерно для большинства инфицированных лиц, достигая показателя в 90 % в отдельных популяциях. Важной отличительной особенностью вируса гепатита С в отличие от других вирусов гепатита является отсутствие специфической вакцинопрофилактики. Именно поэтому распространенность хронического вирусного гепатита С в мире достигает 1 % населения. Объяснить представленные особенности можно, в том числе, изучив генетические варианты молекул, принимающих участие в защитных механизмах в ответ на заражение вирусом гепатита С. В первую очередь, это касается клеточного иммунного ответа, который играет ключевую роль в элиминации вируса или хронизации вирусного гепатита С, влияя также на степень повреждения печени. В связи с этим диссертант логично поставил цель и изучал влияние полиморфизма единичных нуклеотидов (SNP) на состояние клеточного иммунитета при хроническом вирусном гепатите С.

Таким образом, результаты исследования Д.А. Сахаровой позволяют не только усовершенствовать взгляды на патогенез вирусного гепатита С, но и прогнозировать генетическую предрасположенность к хронизации данного инфекционного процесса. В связи с вышеизложенным, тема диссертационного исследования является актуальной и представляет серьезную научную и практическую значимость для медицины.

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

Автором в работе достаточно четко сформулирована цель, которая заключалась в изучении роли полиморфизмов генов рецептора CD14, Toll-like-рецепторов, рецептора к иммуноглобулину G и  $\beta$ -дефензинов в иммунологическом звене патогенеза хронического вирусного гепатита С. Из поставленной цели логично выдвинуто 4 задачи.

Для достижения цели и решения задач диссертантом обследованы больные хроническим вирусным гепатитом С и здоровые лица. В своём исследовании Д.А. Сахарова достаточно корректно использует современные наукоемкие методики, включающие полимеразно-цепную реакцию и проточную цитофлюорометрию, на основании анализа которых она формулирует результаты и выводы.

Соискателем был проведён анализ литературных источников отечественных и зарубежных изданий, которые затрагивают иммунопатогенез и иммуногенетические аспекты хронического вирусного гепатита С. Список использованной литературы содержит 309 работ.

Статистическая обработка материала проведена грамотно и обоснованно, она включала проверку на соответствие равновесию Харди-Вайнберга, критерии хи-квадрат Пирсона и Манна-Уитни. Применялся MDR-анализ. Использованные 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** исследования не вызывает сомнений. Автор впервые установила 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. Выявлено, что носительство представленных SNP оказывает значительное влияние на состояние клеточного иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию при данном инфекционном заболевании. В результате была разработана новая модель индивидуального прогнозирования развития хронического вирусного гепатита С.

**Достоверность полученных результатов.** В представленной диссертации результаты исследований полностью соответствуют поставленным цели и задачам, условия постановки экспериментов и выбранные методы в достаточной степени корректны, достоверность полученных данных подтверждена адекватной статистической обработкой и не вызывает сомнений. Сформулированные выводы и положения обоснованы.

Результаты исследования в полном объеме представлены в 9 публикациях, в том числе 5 из них опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией.

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.

### **Теоретическая и практическая значимость полученных результатов исследования**

**Теоретическая значимость.** Автором представлены 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 лиц и больных хроническим вирусным гепатитом С.

Д.А. Сахарова установила взаимосвязь между носительством отдельных аллелей и генотипов SNP CD14, TLR4, TLR9 и DEFB1 с хроническим течением вирусного гепатита С. Полученные результаты позволяют углубить теоретические знания о патогенезе вирусного гепатита С и определить генетические предикторы данного инфекционного заболевания.

**Практическая значимость.** Соискателем убедительно доказана возможность прогнозирования развития хронического вирусного гепатита С. На основании полученных данных об SNP генов CD14 (C159T), DEFB1 (G-20A), TLR9 (A2848G) разработана MDR-модель развития хронического вирусного гепатита С.

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

1. В работе установлено, что «Генотип Ile/Ile полиморфизма TLR4 (Thr399Ile) выявлялся только у больных хроническим вирусным гепатитом С». Отсюда следующие вопросы. Является ли генотип Ile/Ile полиморфизма TLR4 (Thr399Ile) прогностическим показателем хронизации инфекции у больных острым вирусным гепатитом С? Что необходимо рекомендовать больным острым вирусным гепатитом С с данным полиморфным вариантом TLR4 для снижения риска развития хронического гепатита С? Почему при генотипе Ile/Ile полиморфизма TLR4 (Thr399Ile) на фоне развития хронического вирусного гепатита С наблюдается активация Т-клеточного иммунитета (увеличение количества активированных Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-киллеров)?
2. На с. 75 сделано заключение, что «противовирусный потенциал у больных хроническим вирусным гепатитом С обеспечивается выраженным ростом популяции лимфоцитов в целом, Т-cell (CD3<sup>+</sup>) и Т-хелперов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>) при значительном снижении популяций активированных Т-хелперов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>), активированных Т-киллеров (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>), NK-клеток (CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) и Т-NK-клеток (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>)...». Подобные изменения в количестве клеток в крови могут определяться миграцией активированных клеток в ткань (в данном случае, в печень) и

являться проявлением иммунного ответа в рамках «...иммунопатогенеза HCV-инфекции».

3. Считаю необходимым рекомендовать в дальнейшем представление значений абсолютного количества клеток в системе СИ. В данной диссертации в таблицах 12 (с. 71) и 13 (с. 73) абсолютное количество лимфоцитов представлено на мкл.

### **Заключение**

Диссертация Сахаровой Дарьи Александровны «Роль генетического полиморфизма иммунорегуляторных молекул в патогенезе хронического вирусного гепатита С» является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача, раскрывающая значение SNP генов CD14, TLR4, TLR9, DEFB1 в патогенезе и прогнозировании хронического вирусного гепатита С, имеющая существенное значение для патологической физиологии.

Диссертационная работа Д.А. Сахаровой 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, диссертационное исследование Дарьи Александровны 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 диссертант достоин искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

«10» января 2020 г.

**Официальный оппонент:**

Заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии обособленного подразделения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»,  
доктор медицинских наук, профессор

 **Савченко Андрей Анатольевич**

**Данные об авторе отзыва:** Савченко Андрей Анатольевич, доктор медицинских наук (специальность 14.03.03 – патологическая физиология), профессор, заведующий лабораторией 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. 31, телефон: 8(391)228-06-62, моб. телефон: +79059713715, e-mail: aasavchenko@yandex.ru



Личную подпись  
Савченко А. А. удостоверяю  
Специалист по кадрам  
О.И. Сусарева