ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой нормальной и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Маркеловой Елены Владимировны** на диссертационную работу Сидлецкой Каролины Андреевны «Особенности формирования Т-хелперного иммунного ответа при хронической обструктивной болезни легких», представленную к защите в объединённый совет по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук 99.0.062.02 при ДНЦ ФПД и ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3 – Патологическая физиология (биологические науки)

Актуальность темы диссертации

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является заболеванием с высокой медико-социальной значимостью, которая связана с его неуклонным прогрессированием, приводящим к инвалидизации и смертности, а также преобладанием лиц трудоспособного возраста среди заболевших. Диагностика и лечение ХОБЛ осложняются гетерогенностью этой патологии, которая выражается в разнообразии иммунопатофизиологических механизмов и клинических проявлений. С каждым годом распространенность ХОБЛ в мире и в России растет, что обуславливает необходимость разработки новых подходов к выявлению фенотипа течения болезни у пациентов, определению новых биомаркеров для прогноза течения заболевания, что послужит основой для таргетной терапии.

Согласно данным последних лет, в основе разпределения ХОБЛ на иммунологические фенотипы лежит сдвиг баланса субпопуляций $CD4^+$-клеток (Th-клеток), что приводит к формированию определенного иммунорегуляторного пути. Однако, результаты исследований, посвященных

определению Т-хелперного иммунного ответа при ХОБЛ, неоднозначны. Это свидетельствует о том, что регуляторные механизмы, лежащие в основе этого процесса, остаются недостаточно изученными и требуют дальнейших исследований.

Накопленные к настоящему времени данные позволяют рассматривать Т-хелперный иммунный ответ как важную составляющую патогенеза ХОБЛ, в связи с чем целесообразно проводить оценку его параметров наряду с определением клинико-функциональных показателей пациентов. Таким образом, диссертационное исследование Сидлецкой К.А. посвящено решению актуальной задачи патофизиологии и современной медицины в целом.

Научная новизна основных выводов и результатов

Диссертантом установлено, что у большинства пациентов с ХОБЛ легкой степени тяжести формировалось Th1-зависимое воспаление. Среди больных ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести отмечен более высокий удельный вес с Th17 типом иммунного ответа (54% и 75%, соответственно), что свидетельствует о значимой роли Th17 субпопуляции в прогрессировании этого заболевания. Большое внимание в работе уделено анализу цитокинового профиля сыворотки крови, как важного фактора формирования Т-хелперного иммунного ответа при ХОБЛ. Представлена характеристика Т-регуляторного звена при ХОБЛ разной степени тяжести и с различной направленностью Т-клеточной реакции. Выявлено изменение соотношения циркулирующих Т-регуляторных и Th17-клеток по мере утяжеления течения заболевания.

Впервые у больных ХОБЛ проведено исследование экспрессии на мембране $CD4^+$-клеток крови toll-подобных рецепторов 2 и 4 в зависимости от типа Т-хелперного иммунного ответа и тяжести течения заболевания. Выявлено, что активация TLR2 сигналинга в Т-хелперах крови важна для развития Th17 иммунного ответа при ХОБЛ, в то время как TLR4 сигнальный путь в этих клетках супрессирован. Продемонстрирован значительный вклад классического пути передачи сигнала IL-6 в формирование Th17 субпопуляции при данном заболевании.

Достоинство диссертации заключается в выделении критериев ухудшения состояния пациентов с ХОБЛ и установлении их пороговых значений. Продемонстрирована взаимосвязь между высокими уровнями экспрессии IL-6R и TLR2 на циркулирующих $CD4^+$-клетках с утяжелением обструкции дыхательных путей при ХОБЛ. Обоснована диагностическая значимость данных показателей для прогноза течения ХОБЛ.

Теоретическая и практическая значимость

В диссертационном исследовании Сидлецкой К.А. представлен новый взгляд на регуляторую роль сигнальных систем цитокина IL-6 и toll-подобных рецепторов 2 и 4 в развитии системного воспалительного процесса при ХОБЛ. Полученные автором новые знания не только расширяют представления о патогенезе ХОБЛ, но и способствуют пониманию механизмов развития хронического воспаления, ассоциированного с превалированием Th17 клеточного типа иммунного ответа. Выявленные автором изменения экспрессии IL-6R и TLR2 на $CD4^+$-лимфоцитах крови могут служить биомаркерами прогноза течения ХОБЛ и в перспективе выступать в качестве критериев направленного поиска путей коррекции при терапии ХОБЛ, оценки ее эффективности. Таким образом, сформулированные Сидлецкой К.А. научные положения, уточняющие патогенетические процессы при ХОБЛ, позволяют высоко оценить теоретическую значимость диссертационного исследования. Полученные соискателем результаты имеют высокую практическую значимость для развития медицинской науки.

Материалы диссертации легли в основу разработки способа прогнозирования на ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких риска прогрессирования заболевания (Патент РФ № RU2740071 от 31.12.2020). Исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-315-90029, 2019-2021 гг.). Результаты диссертационной работы достаточно апробированы и обсуждены на международных конгрессах и научно-практических конференциях.

Достоверность полученных результатов. Оценка содержания диссертации, её завершённости, замечания по оформлению работы

Диссертантом выполнен достаточно большой объем исследований с применением соответствующих мировым стандартам лабораторных методов исследования, высокоточного оборудования и сертифицированных реактивов. Грамотный подход к статистической обработке позволил Сидлецкой К.А. получить данные, достоверность которых не вызывает сомнений. Диссертационная работа базируется на анализе и обобщении известных проверяемых фактов, полученные результаты не противоречат существующим научным концепциям. Сформулированные научные положения и выводы, представленные в работе, вполне обоснованы.

Диссертация написана в классическом стиле и включает в себя: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждение, выводы, список сокращений и список цитируемой литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 16 рисунками и 16 таблицами. Список литературы включает 185 литературных источников, более 80% цитируемой литературы составляют работы иностранных авторов.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, приведены положения, выносимые на защиту, показана новизна исследования, дана информация об апробации полученных результатов, личном вкладе автора. Задачи в полной мере соответствуют поставленной цели.

В главе 1 суммированы современные взгляды на роль Т-хелперного иммунного ответа в патогенезе ХОБЛ. Приведены данные о сигнальных молекулах и рецепторах, таких как IL-6R, TLR2 и 4, в механизмах регуляции Т-клеточного воспаления при этом заболевании. Диссертантом тщательно проанализированы литературные источники зарубежных и российских авторов по исследуемому вопросу. Глава дает достаточно полное представление об умении автора анализировать данные научной литературы.

В главе 2 достаточно подробно описан дизайн исследования. Для решения поставленных задач было обследовано 165 пациентов с ХОБЛ стабильного течения и 52 практически здоровых добровольца. Методы исследования отобраны в соответствии с поставленными задачами, представлены в полном объеме, достаточно подробно изложены. Автором использованы современные, валидные методы, сертифицированное оборудование и реактивы. Анализ полученных результатов исследования осуществлялся с использованием адекватных статистических методов исследования.

Глава 3 посвящена собственным исследованиям автора. В ходе исследования выделены группы пациентов с ХОБЛ с Th1 и Th17 иммуннорегуляторными путями, проведен подробный анализ динамики изменений по мере прогрессирования патологии сывороточных уровней цитокинов, числа циркулирующих Т-регуляторных клеток и Т-хелперов, несущих на мембране IL-6R, TLR2 и 4. Описаны корреляционные связи между выше описанными показателями. Представлены результаты оценки диагностической значимости уровней экспрессии IL-6R и TLR2 на мембране $CD4^{+}$-клеток крови у пациентов с ХОБЛ с применением корреляционного и ROC-анализов.

В главе 4 автор обсуждает полученные данные с привлечением литературных источников, демонстрируя научную компетентность, эрудицию и способность к теоретическим обобщениям.

Задачи и цель реализованы в выводах, подтвержденных фактическим материалом. В своей работе автор представил убедительную информацию об особенностях иммунного реагирования при прогрессировании ХОБЛ. Тема диссертации полностью соответствует научной специальности 3.3.3 – патологическая физиология.

По материалам диссертации опубликовано 36 работ, из них 8 статей в ведущих рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 4 из них в журналах, входящих в международные базы научного цитирования Web of Science и Scopus.

Диссертационная работа и автореферат оформлены согласно существующим требованиям. В автореферате в краткой форме изложены основные положения диссертационной работы. Соискатель проявил умение логично и последовательно излагать полученные результаты, сопоставлять их с имеющимися в литературе данными, строить умозаключения на основе проведенного анализа.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Однако, возникли следующие вопросы:

1) Почему данное исследование было сосредоточено на изучении именно TLR2 и 4, а не других толл-подобных рецепторов?

2) Выделялся ли Th2 иммунный ответ у пациентов с ХОБЛ? Не мог бы автор прокомментировать изменения цитокинов, ассоциированных с Th2 иммунным ответом?

3) Какие перспективы исследования предполагает автор?

4) Были ли внедрения результатов работы?

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы целесообразно использовать в процессе обучения студентов и аспирантов на кафедрах биологического и терапевтического профилей высших учебных заведений, а также в практической деятельности пульмонологических отделений.

Заключение

Таким образом, диссертация Сидлецкой Каролины Андреевны «Особенности формирования Т-хелперного иммунного ответа при хронической обструктивной болезни легких» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи определения клеточно-молекулярных механизмов регуляции Т-хелперного иммунного ответа при ХОБЛ, имеющей значение для развития патологической физиологии, что соответствует требованиям к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук,

установленным п. 9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённым Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (изменениями, внесенными Постановлениями Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426), а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3 – Патологическая физиология.

Официальный оппонент
заведующий кафедрой нормальной
и патологической физиологии ФГБОУ ВО
«Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор Маркелова Елена Владимировна
«15» ноября 2021 г.

Адрес: 690002, г. Владивосток,
пр. Острякова, д. 2
Тел.: 8 (423) 242-97-78
Эл. почта: markev2010@mail .ru
Сайт: tgmu.ru

Подпись д.м.н., проф. Маркеловой Е.В. заверяю, ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор Е.В. Просекова
«15» ноября 2021 г.