

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА» (ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ»)**

664003 Иркутск, ул. Тимирязева, 16  
Тел: (3952) 20-73-67, факс: (3952) 20-76-36  
E-mail: [iphr@sbamsr.irk.ru](mailto:iphr@sbamsr.irk.ru)  
Исх. № 04-4/2021 от 03.11. 2021 г.

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», доктор медицинских наук, профессор РАН, член-корреспондент РАН  
**Рычкова Любовь Владимировна**

«03» ноября 2021 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической значимости диссертации Сидлецкой Каролины Андреевны «Особенности формирования Т-хелперного иммунного ответа при хронической обструктивной болезни легких», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3 – Патологическая физиология (биологические науки)

#### **Актуальность темы диссертации**

На современном этапе развития медицинской науки распространённость хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) вызывает серьезные опасения специалистов. ХОБЛ характеризуется постепенно прогрессирующим воспалительным процессом в тканях дыхательных путей и развитием системного воспаления, что приводит к снижению скорости воздушного потока и в конечном итоге - к инвалидности пациента. Несмотря на интенсивные исследования патогенеза ХОБЛ, существует проблема поиска биологических маркеров, способных отразить раннюю фазу воспалительного процесса.

Согласно современным представлениям, важным компонентом иммунного ответа при ХОБЛ являются Т-хелперные (Th) лимфоциты.

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что особенности патогенеза и клинического течения ХОБЛ в значительной степени связаны с поляризацией CD4<sup>+</sup>-клеток, в основе которой лежат регуляторные механизмы, опосредуемые сигнальными молекулами и их рецепторами.

Исследование характера системного воспалительного процесса, лежащего в основе прогрессирования ХОБЛ, и особенностей его регуляции на клеточно-молекулярном уровне позволит выявить новые критерии прогнозирования течения патологии и выявить мишени для эффективной противовоспалительной терапии, что делает диссертационное исследование Сидлецкой К.А. весьма актуальным.

### **Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационное исследование Сидлецкой К.А. «Особенности формирования Т-хелперного иммунного ответа при хронической обструктивной болезни легких» является самостоятельным фрагментом плановой научно-исследовательской работы Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения (№ гос. регистрации 01201352123). Протокол исследования одобрен этическим комитетом Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ.

### **Новизна исследования и полученных результатов**

Диссертационное исследование Сидлецкой К.А. отличается научной новизной и удовлетворяет запросам фундаментальной науки и практической медицины. В диссертационной работе показано, что при ХОБЛ в основе формирования системной воспалительной реакции лежит комплекс нарушений регуляции межклеточной сигнализации, затрагивающей Т-

хелперные лимфоциты. Установлено, что по мере утяжеления течения ХОБЛ воспаление развивается согласно Th17 типу иммунной реакции с подавлением активности Т-регуляторных клеток и повышением уровня IL-21, IL-6, IL-17A, TGF- $\beta$ 1 и IL-10 в сыворотке крови. Рассмотрены взаимоотношения между цитокинами и мембранными рецепторами (IL-6R, TLR2 и TLR4) Th-клеток как перспективными молекулярными мишенями для терапии ХОБЛ. Автором диссертации впервые показан механизм формирования Th17 иммунного ответа при ХОБЛ путем инициации IL-6 и TLR2 сигнальных каскадов и ингибирования TLR4 сигналинга в циркулирующих CD4<sup>+</sup>-клетках. Описаны корреляционные связи между поверхностной экспрессией IL-6R и TLR2 на CD4<sup>+</sup>-клетках крови и параметрами внешнего дыхания (ОФВ1/ФЖЕЛ и ОФВ1) у больных ХОБЛ. Выделены биомаркеры утяжеления течения ХОБЛ с высокой диагностической значимостью – процентное отношение CD4<sup>+</sup>-клеток, экспрессирующих IL-6R и TLR2 в периферической крови.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Сформулированные Сидлецкой К.А. выводы и положения, выносимые на защиту, расширяют фундаментальные представления о роли IL-6, TLR2 и TLR4 сигнальных путей в механизмах иммунопатогенеза ХОБЛ. Использование в диагностике ХОБЛ выявленных в ходе диссертационного исследования биомаркеров (процент циркулирующих CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, экспрессирующих IL-6R и TLR2) и их пороговых значений позволит своевременно выявить риск утяжеления течения ХОБЛ, что открывает новые возможности для прогнозирования течения заболевания и позволит перейти к персонализированному подходу по отношению к данной категории пациентов. По материалам диссертационного исследования получено 2 свидетельства о государственной регистрации электронных баз данных, разработан способ прогнозирования на ранних стадиях хронической

обструктивной болезни легких риска прогрессирования заболевания (Патент РФ № RU2740071 от 31.12.2020).

### **Достоверность полученных результатов**

Диссертационная работа выполнена с высокой степенью достоверности полученных результатов на достаточном объеме материала с использованием комплекса сложных и современных методов исследований – проточная цитометрия, иммуноферментный анализ. Цель исследования сформулирована корректно и логично вытекает из современного состояния проблемы, которая в полном объеме отражена в представленном обзоре литературы. Задачи исследования четко подчинены решению поставленной цели, что формирует представление о работе, как о целостном законченном исследовании. В работе также применены объективные методы статистического анализа данных.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению**

Диссертационная работа Сидлецкой К.А. характеризуется внутренним единством, логической последовательностью изложения, обоснованным выбором цели и задач исследования. Диссертация изложена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных изложению материала и методов, результатов собственных исследований, обсуждению результатов, выводов, списка сокращений, содержит 16 рисунков и 16 таблиц. В списке литературы указано 185 наименований, из которых 159 являются зарубежными публикациями.

Во введении обоснованы актуальность работы, степень научной разработанности темы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая, практическая значимости работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, публикации по теме диссертации, объем и структура диссертации, личный вклад автора.

В главе «Обзор литературы» четко изложены современные сведения по направлению исследования, в полной мере отражающие состояние проблемы и целесообразность выполнения диссертационного исследования. Обзор литературы состоит из 2 разделов, четко структурирован, содержит рисунки, схемы, таблицы. В главу «Материалы и методы» включены характеристика обследуемого контингента, критерии отбора пациентов с ХОБЛ и контрольной группы, полное и развернутое описание методов исследования и статистической обработки результатов. В главе, описывающей результаты собственных исследований, полученные данные излагаются подробно, обращает на себя внимание достаточно широкий перечень анализируемых цитокинов и поверхностных клеточных маркеров, позволяющих в полной мере оценить динамику развития Т-хелперного иммунного ответа при прогрессировании ХОБЛ. Анализ, обобщение результатов и их обсуждение с привлечением данных литературы в главе «Обсуждение результатов» изложены полно и последовательно, приведена обобщающая схема молекулярно-клеточных регуляторных механизмов, участвующих в формировании Т-хелперного иммунного ответа при ХОБЛ. Выводы отражают основные результаты диссертационной работы.

Диссертация выполнена и оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам. Содержание автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации.

Диссертационное исследование Сидлецкой К.А. соответствует паспорту специальности 3.3.3. – Патологическая физиология, а именно 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».

В ходе рецензирования диссертации Сидлецкой К.А. принципиальных вопросов и замечаний не возникло.

## **Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах**

Основные положения диссертационной работы представлены в 36 публикациях, из них 8 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ, 4 в журналах, индексируемых в международных базах цитирования Scopus и Web of Science. Получен 1 патент РФ на изобретение и 2 свидетельства о государственной регистрации патентных продуктов. Исследование было поддержано Российским фондом фундаментальных исследований (научный проект № 19-315-90029, 2019-2021 гг.). Результаты исследования апробированы на международных, российских и региональных конференциях и конгрессах.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Научные положения и выводы диссертационной работы Сидлецкой К.А. представляют интерес для специалистов в области патологической физиологии, пульмонологии, иммунологии, клеточной биологии и могут быть использованы в работе научно-исследовательских учреждений и вузов соответствующей направленности.

## **Заключение**

Таким образом, диссертация Сидлецкой Каролины Андреевны «Особенности формирования Т-хелперного иммунного ответа при хронической обструктивной болезни легких», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3 – Патологическая физиология (биологические науки), 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. По своей актуальности, объёму, научной новизне и практической значимости полученных результатов представленная работа полностью соответствует требованиям, 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.

Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании Отдела персонализированной и профилактической медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», протокол №2 от «3» ноября 2021 г.

Ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»,

Доктор биологических наук

Даренская Марина Александровна

3.11.21 г.

Подпись *Даренской М.А.*  
удостоверяю  
Начальник отдела  
кадров *М.А. Масарова*



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» 664003, Иркутская область, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16; (3952) 20-73-67, 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru.