

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Калюжина Олега Витальевича на диссертацию Огурцовой Анастасии
Дмитриевны «Анализ экспрессии и функциональной активности Toll-
подобных рецепторов у больных бронхиальной астмой»,
представленную к защите на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая
иммунология, аллергология**

Актуальность темы

В последние десятилетия накапливается все больше данных о вовлечении факторов врожденного иммунитета в патогенез самых разнообразных заболеваний человека: атеросклероза, инфекционных, аутоиммунных и аллергических болезней. Бронхиальная астма (БА) одно из наиболее частых и тяжелых аллергических заболеваний, что определяет его высокую социальную и медицинскую значимость в разных странах мира, включая Россию.

БА представляет собой хроническое воспалительное заболевание, сопровождающееся полностью или частично обратимой обструкцией дыхательных путей. В развитии воспалительных процессов ключевую роль играют Toll-подобные рецепторы (TLR) системы врожденного иммунитета, способные индуцировать продукцию провоспалительных цитокинов и других биологически активных веществ в ответ на взаимодействие с экзогенными и эндогенными сигналами опасности.

Диссертационная работа Огурцовой А.Д. посвящена изучению роли TLR в патогенезе различных форм БА. Модернизация представлений о молекулярных механизмах врожденного иммунитета, вовлеченных в развитие БА, поможет уточнить патогенез заболевания и определить новые биомаркеры, которые могут использоваться как для прогноза течения

воспалительного процесса, так и в качестве мишеней терапевтических воздействий.

Таким образом, работа Огурцовой А.Д. является актуальной и практически востребованной. Внедрение результатов диссертационного исследования в перспективе может способствовать оптимизации профилактики и лечения БА.

Достоверность и научная новизна результатов

Достоверность представленных в диссертационном исследовании результатов и их новизна не вызывают сомнения в целом. Работа выполнена на высоком научно-практическом уровне с применением современных методов анализа и обработки полученных данных. Значимость констатированных автором различий между выборками по количественным признакам подтверждена математически, вместе с тем автору следовало бы использовать не только критерии парного сравнения независимых выборок, но и методы множественного сравнения, что увеличило бы ценность представляемого материала.

Впервые на клетках периферической крови пациентов с разными формами БА было проведено комплексное исследование TLR2 и TLR4, включая оценку внутриклеточной и поверхностной экспрессии, а также функциональной активности указанных рецепторов.

Полученные результаты вносят вклад в расширение представлений о патогенезе аллергической, смешанной и неаллергической форм БА легкого и среднетяжелого течения. Выявленные различия между группами больных могут свидетельствовать о существенной роли исследуемых рецепторов в формировании фенотипов и эндотипов БА.

Показано, что один из наиболее распространённых аллергенов, аллерген клещей домашней пыли, вызывает увеличение продукции провоспалительного цитокина ФНО α как у больных аллергической БА, так и у здоровых доноров.

Выявленное увеличение функциональной активности TLR2 и TLR4 у больных со среднетяжелым течением заболевания может свидетельствовать о формировании цитокинового дисбаланса, играющего существенную роль в течении БА и определяющего возникновение осложнений.

Наиболее выраженное увеличение экспрессии и функциональной активности TLR4 у больных неаллергической БА может свидетельствовать о существенной роли факторов врожденного иммунитета в формировании данного заболевания, механизмы развития которой пока исследованы не до конца.

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

Основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации отражают решение поставленных задач, соответствуют полученным результатам собственных исследований. Автор подробно освещает данные современной литературы о роли врожденного иммунитета в патогенезе аллергических заболеваний и БА.

Представленные результаты основаны на анализе достаточного количества экспериментального и клинического материала (107 обследованных, среди них – 30 здоровых добровольцев и 77 больных контролируемой БА).

Автор использовал современные иммунологические и молекулярно-генетические методы исследований: выделение и культивирование клеток периферической крови, проточная цитофлуориметрия, иммуноферментный анализ, ПЦР-РВ.

Данные обрабатывались с помощью широко признанных программ с использованием вполне адекватных статистических критериев.

Основные результаты, выводы и рекомендации диссертационного исследования в полном объеме отражены в 9 печатных работах, в том числе 5

статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Практическая значимость

Представленные материалы содержат много новой информации, важной не только для фундаментальной иммунологии, но и для практической аллергологии и пульмонологии. Полученные данные используются в учебном процессе на кафедрах иммунологии МБФ и патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Подход к оценке TLR внедрен в научный процесс кафедры иммунологии МБФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и практическую деятельность иммунологической лаборатории ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 147 страницах, построена по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, заключения и выводов, списка литературы, включающего 251 источник (4 отечественных, 247 зарубежных) и практических рекомендаций. Обзор литературы написан грамотно, выдержан в научном стиле с использованием достаточного числа современных литературных источников. В обзоре представлены новейшие и актуальные данные, посвященные TLR и представлениям о роли врожденного иммунитета в патогенезе БА.

В главе «Материалы и методы» приведено описание современных методов оценки экспрессии и функциональной активности TLR2 и TLR4 на клетках периферической крови человека.

Глава «Результаты и обсуждение» построена логично и снабжена достаточным иллюстративным материалом, содержит объяснения полученных результатов со ссылками на литературные источники.

В главе «Заключение» автор резюмирует полученные данные и приводит их объяснение, ссылаясь на собственные умозаключения и литературные данные.

Диссертацию завершают 6 выводов, которые логически вытекают из проделанной работы и отвечают на поставленные цель и задачи.

Содержание автореферата полностью совпадает с данными, представленными в диссертационной работе. В автореферате в полном объеме отражено основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации.

Встречающиеся в работе стилистические погрешности не влияют на общее положительное впечатление о работе и не снижают ее научной и практической значимости.

Существенных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Огурцовой Анастасии Дмитриевны «Анализ экспрессии и функциональной активности Toll-подобных рецепторов у больных бронхиальной астмой», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Хоревой Марины Викторовны и доктора медицинских наук, профессора Латышевой Татьяны Васильевны, является законченным научно-квалификационным трудом на актуальную тему и содержит решение важной в практическом отношении научной задачи выявления особенностей экспрессии и функциональной активности TLR2 и TLR4 у больных контролируемой бронхиальной астмы разных форм и степеней тяжести, что имеет существенное значение для развития клинической иммунологии, аллергологии и высокий потенциал для использования в практическом здравоохранении.

Таким образом, диссертация Огурцовой А.Д. полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №

842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г. и №748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Огурцова Анастасия Дмитриевна заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (по специальности 14.00.36 – Аллергология и иммунология, по действующей Номенклатуре 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология), профессор, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии лечебного факультета Федерального автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)  Калужин Олег Витальевич

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2
Тел.: +7(499) 248-05-53, +7(495) 609-14-00. Сайт: <https://www.sechenov.ru>
E-mail: expedition@mma.ru, rektorat@sechenov.ru



Калужин О.В.