

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

д.м.н., профессор В.В. Бекезин



[Signature] «25» декабря 2018 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Огурцовой Анастасии Дмитриевны «Анализ экспрессии и функциональной активности Toll-подобных рецепторов у больных бронхиальной астмой», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Актуальность темы выполненной работы

Рецензируемая работа посвящена одной из актуальных проблем фундаментальной и клинической иммунологии – изучению механизмов врожденного иммунитета в развитии аллергических заболеваний, в частности бронхиальной астмы. Известно, что бронхиальная астма является одним из наиболее распространенных заболеваний дыхательных путей. Поиск адекватных мишеней для терапии обуславливает необходимость пристального изучения иммунопатогенеза данного заболевания. Научный интерес к системе врожденного иммунитета не спадает в настоящее время. Ъ

Учитывая важность процессов распознавания чужеродных объектов для реализаций функций как врожденного, так и адаптивного иммунитета, особый интерес для изучения представляют Toll-подобные рецепторы, в

частности TLR2 и TLR4. Данные рецепторы играют ключевую роль в развитии воспаления и активации клеток врожденного иммунитета, обеспечивающих формирование цитокинового микроокружения и влияющих на поляризацию адаптивного иммунного ответа в сторону как Th1, так и Th2-опосредованных реакций.

В связи с этим, изменение экспрессии и функциональной активности Toll-подобных рецепторов может играть существенную роль в патогенезе бронхиальной астмы разных форм опосредовать увеличение тяжести течения заболевания и определять развитие обострений. В связи с вышеизложенным выполненная работа Огурцовой А.Д. несомненно является актуальным исследованием.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Данное диссертационное исследование проведено в рамках основных направлений научной деятельности кафедры иммунологии медико-биологического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

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

Представленные результаты получены на основе репрезентативного клинического материала (77 больных бронхиальной астмой и 30 здоровых доноров) с использованием в работе современных методов исследования, выполненных на сертифицированном оборудовании. Результаты диссертационной хорошо проиллюстрированы, что способствует наглядному

восприятию материала. Выводы и положения, выносимые на защиту, логично обоснованы, вытекают из результатов собственных исследований.

Основные результаты исследования опубликованы в 9 научных работах, в том числе 7 - в изданиях, входящих в перечень, утвержденный ВАК Минобрнауки России. Результаты работы представлены на всероссийских научных конференциях с международным участием.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В настоящем исследовании впервые проведена комплексная оценка экспрессии и функциональной активности TLR2 и TLR4 на мононуклеарных клетках периферической крови больных контролируемой бронхиальной астмой разных форм: аллергической, смешанной и неаллергической. В работе показано, что уже на этапе экспрессии генов TLR2 и TLR4 наблюдаются различия у больных бронхиальной астмой и здоровых доноров. Эти различия сохраняются при оценке поверхностной экспрессии молекул на циркулирующих моноцитах периферической крови.

В ходе проведенного исследования установлены различия между TLR2- и TLR4-индуцированной продукцией цитокинов мононуклеарными клетками (МНК) периферической крови в зависимости от формы и степени тяжести бронхиальной астмы. Показано, что наибольшая функциональная активность TLR4 характерна для больных неаллергической бронхиальной астмой. Также в работе получены новые данные о влиянии аллергена клещей домашней пыли (Der p) и комбинации Der p с липополисахаридом на выработку цитокинов МНК периферической крови больных бронхиальной астмой и здоровых доноров. Обнаружено, что Der p и комбинации Der p с липополисахаридом приводит к увеличению продукции TNF α как у больных бронхиальной астмой, так и у здоровых доноров.

Полученные результаты, представленные в диссертации Огурцовой А.Д., свидетельствуют о вовлечении группы рецепторов врожденного

иммунитета в патогенез бронхиальной астмы, что расширяет научные представления о молекулярных механизмах развития заболевания. Полученные автором результаты имеют большой научный и практический интерес прогнозирования тяжести состояния и, в перспективе, создания патогенетически обоснованных подходов к терапии бронхиальной астмы.

Личный вклад автора

Участие автора заключалось в выборе темы и плана диссертации, разработке дизайна исследований, аналитическом обзоре отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации.

Автор принимал непосредственное участие в проведении экспериментальной работы (выделение и культивирование мононуклеарных клеток периферической крови, проведение иммуноферментного анализа, работа на проточном цитофлюориметре, выделение нуклеиновых кислот из клеток и постановка ПЦР-РВ), статистическом анализе полученных результатов и их обобщении, в формулировании выводов и практических рекомендаций, подготовке публикаций по материалам работы.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 251 источник (4 отечественных и 247 зарубежных). Работа содержит 7 таблиц и 37 рисунков.

Во введении раскрыты актуальность изучаемой проблемы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Сформулированы цели, задачи исследования, представлены положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы написан грамотно, выдержан в научном стиле с использованием множества литературных источников.

Методическая часть работы и дизайн эксперимента подробно изложены в главе «Материалы и методы исследования».

Выводы диссертации обоснованы и являются логическим итогом результатов проведенных исследований, полностью соответствуют поставленным задачам.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании можно использовать в работе медицинских высших учебных заведений при обучении студентов, клинических ординаторов и аспирантов.

Подход к оценке TLR2 и TLR4 на клетках периферической крови человека внедрен в практику иммунологической лаборатории ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы. Результаты диссертационной работы Огурцовой А.Д. внедрены в учебный и научный процесс на кафедрах иммунологии медико-биологического факультета и патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

В диссертационной работе Огурцовой А.Д. проведен аналитический обзор литературы по исследованной проблеме. Результаты собственных исследований изложены корректно, с проведением адекватной статистической обработки данных. Работа хорошо структурирована, результаты изложены последовательно и логично, завершается конкретными выводами и практическими рекомендациями.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Орфографические неточности легко устранимы и не оказывают влияния на качество представляемого исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Огурцовой Анастасии Дмитриевны на тему «Анализ экспрессии и функциональной активности Toll-подобных рецепторов у больных бронхиальной астмой» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, доцента Хоревой Марины Викторовны и доктора медицинских наук, профессора Латышевой Татьяны Васильевны, содержащей новое решение актуальной научной задачи – оценки роли TLR2 и TLR4 у больных бронхиальной астмой разных форм (аллергической, смешанной и неаллергической) легкого и среднетяжелого течения заболевания, имеющей существенное значение для клинической иммунологии и аллергологии.

По актуальности, методическому уровню проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Огурцовой Анастасии Дмитриевны «Анализ экспрессии и функциональной активности Toll-подобных рецепторов у больных бронхиальной астмой» полностью соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Огурцова Анастасия Дмитриевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология.

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании кафедры клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 16 от «25»декабря 2018г.).

Заведующая кафедрой

клинической иммунологии и аллергологии

ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России,

д.м.н., профессор

(14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология)

Р.Я. Мешкова

Подпись д.м.н., профессора Р.Я. Мешковой заверяю.

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России,

к.м.н, доцент



В.С. Петров

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

214019, г.Смоленск, ул. Крупской, д. 28

Тел.: +7 (481) 255-02-75

e-mail: adm@smolgm.ru