

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования
Санкт-Петербургского
государственного университета,
доктор геолого-минералогических наук
профессор Аплонov С.В.



2016 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Еремеевой Анны Викторовны на тему: ««Патогенетическая роль транскрипционного фактора Foxp3 в кооперативной регуляции транскрипционных факторов c-Maf, GATA3 и T-bet при различных вариантах бронхиальной астмы»», представленную к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология.

Актуальность темы. В диссертационной работе Еремеевой А.В. «Патогенетическая роль транскрипционного фактора Foxp3 в кооперативной регуляции транскрипционных факторов c-Maf, GATA3 и T-bet при различных вариантах бронхиальной астмы» рассматривается одна из актуальных проблем современной пульмонологии – механизмы патогенеза бронхиальной астмы.

Бронхиальная астма представляет собой одно из наиболее распространенных заболеваний с высокой социальной значимостью. Несмотря на появление инновационных стратегий в диагностике и лечении этого хронического заболевания, открытие новых потенциальных мишеней для терапии, возрастание арсенала медикаментозных средств, в последние годы, отмечается не только неуклонный рост заболеваемости, но и увеличение инвалидизации и смертности среди больных бронхиальной астмой.

Сложившаяся ситуация требует поиска новых путей решения проблемы диагностики и лечения БА с обязательным изучением патогенетических механизмов формирования бронхолегочных заболеваний, основой которых является сдвиг баланса экспрессии транскрипционных факторов лимфоцитов.

Именно поэтому разработка метода комплексной диагностики изменений экспрессии транскрипционных факторов лимфоцитов, играющих одну из ключевых ролей в патогенезе бронхиальной астмы, делает тему диссертационной работы А.В. Еремеевой, несомненно, актуальной.

В связи с этим, целью исследования было установить патогенетическую роль транскрипционных факторов Foxp3, GATA-3, c-Maf, T-bet при различных вариантах бронхиальной астмы.

Работа основана на глубоких клинико-экспериментальных исследованиях. Результаты проведенных экспериментальных исследований указывают на наличие микросети транскрипционных факторов и цитокинов, вовлеченных в процесс регуляции баланса Th1/Th2/Foxp3+Treg и Th17/Foxp3+Treg, а выявленные отличия в характере, значимости и направленности корреляционных связей позволяют предполагать существование особенностей в механизмах регуляции и клеточной кооперации при АБА и НАБА, что проявляется в клиническом аспекте формированием различных фенотипов бронхиальной астмы. Представляется существенным присутствие разнонаправленной динамики экспрессии мРНК транскрипционного фактора Foxp3 и уровней IL-17, что указывает на развитие у больных бронхиальной астмой дисбаланса между Foxp3+Treg и Th17 в пользу повышения активности Th17 и снижения Foxp3+Treg клеток.

При этом показано, что для больных аллергической бронхиальной астмой характерно значимое повышение экспрессии мРНК Th2-специфичных транскрипционных факторов c-Maf и GATA3 в совокупности с повышением IL-4, IL-13 и IgE, в то время как уровни Th1-специфичного транскрипционного фактора T-bet, напротив, снижались, что свидетельствует о нарастании Th1/Th2-клеточного дисбаланса в сторону доминирования Th2-ответа.

Автором предложен метод оценки и прогнозирования тяжести течения заболевания, основанный на исследовании спектра мРНК Foxp3, GATA3, T-bet, c-Maf и концентрации IL-17 у больных бронхиальной астмой.

Диссертант лично принимал участие во всех этапах исследования. Личное участие автора заключается в проведении обследования больных бронхиальной астмой, выполнении основных методик (в том числе, исследования экспрессии мРНК транскрипционных факторов Foxp3, c-Maf,

GATA3, T-bet; концентраций цитокинов и иммуноглобулина E), а также статистической обработке материала.

Полученные данные подвергнуты тщательной математической обработке методами параметрической и непараметрической статистики в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований. Для анализа результатов исследований была разработана специальная база данных на основе программы SPSS. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета прикладного статистического анализа SPSS для Windows, версия 13.0.

Научная новизна исследования и научных результатов заключается в том, что впервые определена роль Foxp3 в патогенезе бронхиальной астмы и его связь с клиническими особенностями заболевания. Автором впервые проведено исследование экспрессии c-Maf в мононуклеарах периферической крови у больных аллергической и неаллергической бронхиальной астмой в сравнении с группой практически здоровых лиц в зависимости от клинко-патогенетических особенностей заболевания. Кроме того, в также впервые был установлен характер комплексного кооперативного действия транскрипционных факторов Foxp3, GATA3, c-Maf, T-bet в регуляции функций Т-лимфоцитов при бронхиальной астме.

Таким образом, в данной работе автором впервые были проанализированы взаимодействия Foxp3, GATA3, c-Maf и T-bet в рамках микросети транскрипционных факторов, участвующих в патогенезе бронхиальной астмы.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, заключается в разработке комплексного подхода к анализу уровней экспрессии мРНК Foxp3 GATA3 T-bet c-Maf и концентраций IL-17 у больных аллергической и неаллергической бронхиальной астмой для оценки и прогнозирования тяжести течения заболевания. Определение уровней экспрессии мРНК GATA3 у больных аллергической бронхиальной астмой может быть рекомендовано при отборе больных для возможной таргетной терапии новым перспективным лекарственным средством – ингаляционным ингибитором GATA3. **Реализация и апробация результатов исследования.** По материалам диссертации

опубликовано 13 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК.

Материалы диссертации представлены в докладах на «Булатовских чтениях» (Санкт-Петербург, 2013); на 22-ом Конгрессе ERS (European Respiratory Society) в Вене (Австрия) в 2012 году; на 23 Конгрессе ERS (European Respiratory Society) в Барселоне (Испания) в 2013 году; на 24 Конгрессе ERS (European Respiratory Society) в Мюнхене (Германия) в 2014 году; на 25-м Конгрессе ERS (European Respiratory Society) в Амстердаме (Нидерланды) в 2015 году; на 24-м Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания в Москве в 2014 году; на 25-м Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания в Москве в 2015 году.

Структура и содержание диссертации

Диссертация имеет традиционную структуру и изложена на 201 странице машинописного текста; состоит из следующих глав: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, включающей пять разделов, главы обсуждения, выводов, практических рекомендаций; иллюстрирована 85 таблицами и 9 рисунками. Список литературы включает 186 источников, из них 9 отечественных и 177 зарубежных авторов.

Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают. Они логично вытекают из содержания работы. Личный вклад соискателя заключается в планировании работы, проведении экспериментов, анализе и представлении результатов. Автореферат соответствует содержанию диссертационной работы «Патогенетическая роль транскрипционного фактора Foxp3 в кооперативной регуляции транскрипционных факторов c-Maf, GATA3 и T-bet при различных вариантах бронхиальной астмы». Несомненно, работу украшают клинические примеры приведённые автором.

Рекомендации по возможному использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты исследования могут быть внедрены в лечебную практику пульмонологического отделения клиники госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства Здравоохранения РФ (197022, СПб, ул. Льва Толстого, д. 6-8,

тел. (812) 234-54-51, vnmineev@mail.ru, www.spb-gmu.ru), а также межклинического аллергологического отделения ПСПБГМУ им.акад.И.П.Павлова (197022, СПб, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел. (812) 234-24-75, www.spb-gmu.ru) и консультативно-диагностического центра на базе поликлиники №31 Петроградского района Санкт-Петербурга (197022, СПб, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел. (812) 499-71-60, <http://poliklinika-31-spb-gmu-im.spb24.net>).

Принципиальных замечаний, способных снизить ценность рецензируемой работы, нет. На отдельные ошибки и опечатки указано автору в ходе рецензирования работы. Из замечаний можно представить следующие:

Название рисунков 4.1, 4.2 и 4.3 пишется внизу под рисунком.

При рецензировании работы возник вопрос для дискуссии: с учетом, полученных Вами данных о снижении экспрессии транскрипционного фактора T-bet у больных бронхиальной астмой, получающих парентеральную стероидную терапию, будет ли это как-то вносить изменения в тактику фармакотерапии?

Заключение

Диссертационная работа Еремеевой Анны Викторовны «Патогенетическая роль транскрипционного фактора Foxp3 в кооперативной регуляции транскрипционных факторов c-Maf, GATA3 и T-bet при различных вариантах бронхиальной астмы», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология, выполненная при научном руководстве доктора медицинских наук Л.Н. Сорокиной, является завершённой научной квалификационной работой, в которой решена актуальная задача разработки комплексного малоинвазивного подхода к оценке экспрессии транскрипционных факторов Foxp3, c-Maf, GATA3, T-bet в мононуклеарах периферической крови больных бронхиальной астмой с анализом их кооперативных взаимодействий на различных уровнях, имеет важное значение для пульмонологии и полностью соответствует требованиям пункта 9 «положения о присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335 предъявляемым к диссертациям

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сама автор заслуживает присуждения ей искомой степени по специальностям 14.01.25 – пульмонология

Отзыв на диссертацию и автореферат составлен д.м.н., профессором А.Н. Шишкиным.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУВО Санкт-Петербургского государственного университета 12 10 2016 г., протокол № 3.

Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, телефон (812) 328-20-00, e-mail: spbu@spbu.ru, сайт: spbu.ru.

Заведующий кафедрой факультетской терапии СПбГУ
профессор, доктор медицинских наук

Шишкин Александр Николаевич

«12» октября 2016 г.



Данные об авторе отзыва:

Шишкин Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии медицинского факультета, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (СПбГУ). Шифр и наименование научной специальности, по которой защищена диссертация 14.01.04 – внутренние болезни.

Адрес: 199106, г. Санкт-Петербург, 21 линия В.О., д. 8а

Телефон: (812) 326-03-26

<http://www.med.spbu.ru>.

E-mail: a,shishkin@spb.ru