

«УТВЕРЖДАЮ»



Директор Федерального государственного  
бюджетного учреждения «ГНЦ «Институт  
иммунологии» ФМБА России  
д.м.н. проф. Хайтов Муса Рахимович

\_\_\_\_\_ 2015 г.

**ОТЗЫВ**

**ведущей организации об актуальности и научно-практической  
значимости диссертационной работы Шевченко Аллы Владимировны  
на тему «Иммуногенетический анализ полиморфизма генов цитокинов,  
матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов при  
ряде мультифакториальных заболеваний», представленной на  
соискание ученой степени доктора биологических наук по  
специальности 14.03.09 -клиническая иммунология, аллергология.**

#### **Актуальность темы диссертации**

Учитывая несомненные успехи в расшифровке генома человека и поиске генов, полиморфизм которых определяет влияние на развитие наследственных патологий, актуальным является поиск генетических маркеров, обуславливающих предрасположенность к развитию многих частых социально значимых мультифакториальных заболеваний. Такие социально значимые заболевания, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет 2 типа (СД2), ревматоидный артрит (РА), рак молочной железы (РМЖ) относятся к патологиям, ведущим к ранней инвалидизации и преждевременной смерти. Их распространенность как в России, так и мире в целом весьма высока. Поиск факторов, как средовых, так и генетических, инициирующих их развитие и влияющих на скорость и тяжесть протекающих процессов, чрезвычайно важны как в клинической практике, так и в фундаментальной медицине. Анализ литературных данных отражает высокий интерес отечественных и зарубежных исследователей к функциональному полиморфизму генов иммунного ответа при различных патологических процессах. Показано, что особенности синтеза, сетевых взаимодействий и плеiotропных эффектов ключевых медиаторов воспаления у конкретного индивида могут лежать в основе МФЗ. Следует, однако, отметить встречающуюся противоречивость некоторых данных, представленных исследовательскими центрами в разных популяциях.

Работа А.В. Шевченко посвящена иммуногенетическому анализу структуры и функции регуляторных регионов комплекса медиаторов воспалительного ответа – цитокинов, матричных металлопротеиназ, фактора роста эндотелия сосудов, белковые продукты которых непосредственно участвуют в патогенезе ИБС, СД2, РА, РМЖ. При этом, учитывая наличие сетевых генетических взаимодействий, анализируются ассоциативные связи с заболеванием и его особенностями не только единичных генотипов, а комплекса генотипов анализируемых генов, как единый иммуногенетический маркер. Особый интерес представляет то, что в работе уделяется внимание как индивидуальной ассоциированности полиморфизма регуляторных регионов генов ключевых цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов с развитием, клиническими проявлениями и осложнениями анализируемых заболеваний, так и анализируются общие для заболеваний комплексы генотипов, что может отражать связь частного и общего при развитии иммунопатологических состояний. Кроме того, показана связь полиморфизма ряда анализируемых генов с уровнями кардиологических маркеров у пациентов с атеросклерозом, с маркерами инсулинорезистентности у пациентов с СД2, с ревматоидным фактором и С-реактивным белком у пациентов с РА.

Избранное соискателем направление исследования актуально, логически обоснованно, цель и задачи поставлены грамотно, их решение логично и последовательно.

В связи с вышеизложенным, актуальность диссертационной работы А.В. Шевченко не вызывает сомнений.

### **Новизна исследования, полученных результатов, сформулированных в диссертации**

Научная новизна проведенных исследований и полученных результатов не вызывает сомнения. Автором получены новые данные об общих и частных закономерностях развития некоторых клинических проявлений таких социально-значимых заболеваний, как ИБС, РМЖ, СД2, РА при проведении анализа ассоциированности полиморфизма регуляторных регионов генов цитокинов *TNF $\alpha$* , *IL1 $\beta$* , *IL4*, *IL6*, *IL10*, матричных металлопротеиназ *MMP2*, *MMP3*, *MMP9*, регуляторных регионов гена фактора роста эндотелия сосудов *VEGF*. Впервые получены данные об ассоциированности полиморфизма ансамбля анализируемых генов, находящихся в сложных сетевых взаимодействиях при реализации

иммунного ответа с развитием СД2, РА, РМЖ, ИБС. Обращает на себя особое внимание, что впервые получены данные о наличии «комплексных» генотипов, синтропных для развития ИБС, СД2, РМЖ, РА.

Кроме того, впервые среди жителей Западной Сибири выявлена ассоциированность комплексных полиморфных маркеров воспаления, деструкции и ангиогенеза с сывороточными уровнями кардиологических маркеров *TNF $\alpha$* , *IL1B*, *IL1RA*, *IL6*, *IL8*, *СРБ*, *ММР3*, *ММР9* на примере пациентов с атеросклерозом, верифицированным ангиографически; между сывороточным уровнем факторов инсулинорезистентности и комплексными генотипами, в состав которых входят полиморфные позиции генов *TNF*, *IL1B*, *IL6*, *IL10*, *VEGF* у пациентов с СД2; РФ и СРБ с полиморфными комплексами генов *TNF*, *IL1B*, *IL4*, *IL6*, *IL10*, *VEGF*.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики.**

Научная значимость работы А.В. Шевченко состоит в получении новых фундаментальных знаний об ассоциированности генов, продукты которых принимают непосредственное участие в иммунном ответе и их комплексов с развитием ИБС, СД2, РМЖ, РА и с клиническими характеристиками анализируемых МФЗ, что способствует лучшему пониманию иммунопатогенеза этих заболеваний. Выявлены комплексные генотипы, ассоциированные одновременно с несколькими из анализируемых МФЗ, что свидетельствует об синтропности комплексов в отношении этих МФЗ и может отражать общую направленность иммунного ответа при развитии ряда заболеваний.

Практическая значимость работы заключается в том, что показано сетевое взаимодействие генов иммунного ответа при развитии патологического процесса, и целесообразность учитывать этот факт при интерпретации результатов генетического типирования отдельных генов и их полиморфизмов. Кроме того, полученные данные, свидетельствующие об ассоциированности комплекса генотипов с развитием заболеваний можно использовать как дополнительный критерий при скрининговых исследованиях. Результаты исследования внедрены в научный процесс лабораторий эндокринологии и патологии соединительной ткани НИИ клинической и экспериментальной лимфологии «НИИКЭЛ», в работу терапевтического и консультативного отделений клиники «НИИКЭЛ», научный и лечебный процесс НИИ терапии и профилактической медицины «НИИТПМ» как дополнительный критерий выявления и прогноза вариантов течения РА, СД2, ИБС и вариантов их течения.

## **Достоверность полученных результатов**

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечена репрезентативной выборкой групп пациентов - 353 пациента с ИБС, 83 пациента с атеросклерозом, верифицированным ангиографически, 316 пациентов с СД2, 395 пациенток с РМЖ, 162 пациента с РА и 603 человека групп сравнения. Группы пациентов клинически грамотно охарактеризованы. Использование комплекса современных, информативных методов исследования, соответствующих поставленным задачам, грамотное применение методов статистической обработки результатов исследования позволяют автору получить достоверные результаты и профессионально их обработать. Все использованные методики подробно описаны автором в главе «Материалы и методы». Иллюстративный материал представлен 112 таблицами и достаточно полно отражает полученные результаты. Обсуждение полученных результатов, представленное как после каждой главы «результатов исследования», так и глава «Обсуждение», выполнены на основании глубокого анализа современных представлений по изучаемой проблеме с привлечение данных как Российских, так и зарубежных исследований. Сформулированные выводы следуют непосредственно из фактического материала представленной работы, соответствуют поставленным задачам, аргументированы.

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

Результаты исследования А.В. Шевченко представляют интерес для научно-исследовательских и клинических медицинских учреждений иммунологического, эндокринологического, кардиологического, онкологического и терапевтического профиля.

Результаты работы могут быть использованы в образовательном процессе студентов медицинского и биологического профиля.

## **Общая характеристика работы**

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения и выводов, приложения. Во введении достаточно полно обоснована актуальность работы, четко сформулирована цель и задачи, направленные на ее решение. Обзор литературы основателен, затрагивает

важнейшие аспекты современных достижений в области исследования полиморфизма генов цитокинов, матричных металлопротеиназ, фактора роста эндотелия сосудов; его ассоциированность с развитием МФЗ (ССЗ, онкопатология, сахарный диабет, ревматоидный артрит) и области участия белковых продуктов анализируемых генов в патогенезе указанных МФЗ. Обсуждены особенности иммуногенетических взаимодействий при МФЗ. В целом раздел демонстрирует глубокое знание автором сути проблемы и умение последовательно анализировать данные литературы.

В главе «Материалы и методы» подробно представлены группы пациентов и группы сравнения к ним. Методы, используемые в работе, четко и грамотно описаны. Приведено подробное описание используемых статистических методов. Результаты собственных исследований представлены 6 главами: анализ полиморфизма анализируемых генов и их продукции в группе здоровых жителей Западной Сибири; исследования в группах с ИБС; в группе с СД2; в группе с РМЖ; в группе с РА; сравнительные анализ общих и частных комплексных генотипов, ассоциированных с исследуемыми МФЗ. Все данные, приведенные в тексте, подтверждены таблицами. Приведено подробное обсуждение полученных результатов с привлечением современных данных мировых исследований. На основе проведенного анализа автор формирует «Заключение», в котором обобщает полученные им результаты и формулирует «Выводы».

Диссертационная работа изложена на 388 страницах машинописного текста, содержит 112 таблиц. Библиографический список включает 594 источника, из них 74 работ отечественных авторов и 520 иностранных.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, основные положения диссертационного исследования представлены и обсуждены на российских и международных форумах. По теме диссертации опубликовано 76 работ, в том числе 41 статья в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для освещения результатов докторских диссертаций.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако есть ряд мелких замечаний, не носящих принципиального характера и не влияющих на положительную оценку диссертационной работы в целом.

В ходе анализа работы возникли вопросы автору:

- каким образом формировались комплексные генотипы, представленные в таблицах?
- каково наиболее оптимальное число генотипов, включенных в комплексы, ассоциированные с заболеваниями в работе?

## Заключение

Диссертационная работа Шевченко Аллы Владимировны «Иммуногенетический анализ полиморфизма генов цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов при ряде мультифакториальных заболеваний» на соискание ученой степени доктора биологических наук, является научно-квалификационной работой, в которой, на основании полученных автором результатов, разработаны теоретические положения, совокупность которых может быть квалифицирована как новое научное достижение в клинической иммунологии и аллергологии - выявлены генотипы и комплексы генотипов, индивидуально ассоциированные с развитием и клиническими проявлениями ИБС, СД2, РМЖ, РА; показана ассоциативная связь ряда лабораторных показателей с комплексными генотипами регуляторных регионов генов ряда ключевых цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов, что способствует лучшему пониманию патогенеза этих МФЗ; наряду с индивидуальными для определенного заболевания комплексными генотипами, выявлены общие комплексные генотипы, ассоциированные одновременно с несколькими из анализируемых МФЗ, что свидетельствует об их синтропности; комплексные генотипы, положительно ассоциированные с какой либо одной анализируемой патологией, также ассоциированы с другой патологией в группах с РА, РМЖ и СД2 типа, что свидетельствует о том, что такие варианты генетических сетей отображают единый вектор иммунного ответа.

Диссертационная работа А.В. Шевченко полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842), а ее автор достоин присуждения искомой степени доктора биологических наук по

специальности «14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология».

Отзыв заслушан и утвержден на заседании секции №2  
Ученого совета ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА  
России

«02» сентября 2015 г. Протокол №8

Зав. отделом иммуногенетики  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения «ГНЦ «Институт иммунологии»  
ФМБА России,

д.м.н., профессор, член-корр. РАН

**Л.П. Алексеев**

Подпись профессора Алексеева Л.П.  
удостоверяю:

Ученый секретарь, к.м.н.

**В.Ю. Скворцов**

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
Государственный научный центр «Институт иммунологии»  
Федерального медико-биологического агентства

Адрес учреждения: 115 478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24,  
корп. 2

Телефон: 7-499-617-78-44

E-mail: inst\_immune@list.ru