

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

д. м. н., профессора Л.Н. Бубновой

на диссертацию 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

по специальности 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология».

Актуальность темы диссертации

Мультифакториальные заболевания (наследственно предрасположенные, многофакторные) - это большая и нозологически разнообразная группа болезней, развитие которых определяется взаимодействием определенных наследственных факторов (мутаций или сочетаний аллелей) и факторов среды. Этиология и патогенез данных болезней сложны, многоступенчаты и во многом еще неясны. Болезни с наследственной предрасположенностью возникают у лиц с соответствующим генотипом. Соотносительная роль генетических и средовых факторов различна не только для каждой болезни, но и для каждого больного.

Распространенность таких мультифакториальных заболеваний (МФЗ), как ишемическая болезнь сердца (ИБС), рак молочной железы (РМЖ), сахарный диабет 2 типа (СД2), ревматоидный артрит (РА) крайне высока, часто заболевания приводят к инвалидизации уже в молодом возрасте, что представляет важнейшую медицинскую и социальную проблему. Несмотря на большие достижения в изучении механизмов развития, особенностей характера течения этих МФЗ, многие аспекты в настоящее время до конца не выяснены, хотя не вызывает сомнения интегративность средовых факторов и

индивидуальных особенностей функционирования систем организма, включая иммунную.

Диссертационное исследование Шевченко Аллы Владимировны направлено на анализ генетических особенностей иммунного ответа при развитии ишемической болезни сердца, раке молочной железы, сахарном диабете 2 типа, ревматоидном артрите. При этом анализируется полиморфизм генов цитокинов, матричных металлопротеиназ, фактора роста эндотелия сосудов, белковые продукты которых играют важную и непосредственную роль при развитии анализируемых заболеваний и действуют взаимосвязанно в иммунном ответе организма, и особенности полиморфизма регуляторных регионов этих генов, оказывающих влияние на уровень их продукции, что может отражаться на характере иммунного ответа. Автором убедительно обоснован выбор полиморфных генов, показано участие их белковых продуктов в процессах развития и течения анализируемых заболеваний.

Важно и то, что автор видит своей задачей не только выявление генетической ассоциированности с конкретным заболеванием и особенностями его течения, но и проводит анализ общих генетических детерминант предрасположенности к развитию коморбидных заболеваний, определяющих наличия общих закономерностей иммунных реакций, что до настоящего времени не проводилось.

Кроме того, предложенный в работе методический подход, основанный на полилокусном анализе генетических особенностей пациента, способствует более точному прогнозу степени риска развития определенного МФЗ и его осложнений у конкретного индивида, и проведению ранних профилактических мероприятий на основе этого прогноза. Это позволит вплотную подойти к решению задач «персонализированной терапии», что в настоящее время является приоритетным направлением медицины.

Вышесказанное позволяет считать, что диссертационная работа А.В. Шевченко, посвященная иммуногенетическому анализу полиморфизма генов

цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов при таких мультифакториальных заболеваниях, как ишемическая болезнь сердца, рак молочной железы, сахарный диабет 2 типа, ревматоидный артрит, является исключительно актуальным научным исследованием.

Научная новизна диссертации

Автором впервые показаны различия комплекса генотипов в возрастных группах старше 55 лет по сравнению с группой до 55 лет у практически здоровых жителей Западной Сибири. Впервые установлены общие и частные закономерности развития некоторых клинических проявлений таких социально-значимых заболеваний, как ИБС, РМЖ, СД2 типа, РА при проведении сравнительного анализа ассоциированности полиморфизма регуляторных регионов генов цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов, а также их комплексов на основе многомерного анализа. Выявлены особенности генотипов ряда анализируемых генов у здоровых жителей Западной Сибири с уровнем их продукции; с маркерами инсулинорезистентности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа; с сывороточными уровнями кардиологических маркеров у пациентов с атеросклерозом, верифицированным ангиографически; с сывороточным уровнем РФ и СРБ у пациентов с ревматоидным артритом.

Особый интерес вызывают результаты, свидетельствующие о наличии комплексных генотипов, синтропных для развития ИБС, СД2, РМЖ, РА.

Научно-практическая значимость

Научная значимость работы состоит в получении автором новых данных об ассоциированности генов, продукты которых принимают непосредственное участие в иммунном ответе, с развитием ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа, рака молочной железы, ревматоидного артрита и их клиническими проявлениями, что способствует

лучшему пониманию иммунопатогенеза этих заболеваний. В работе применен новый методологический подход к анализу, при котором несколько полиморфных позиций анализируются как единый генетический признак, что является шагом к персонифицированной медицине. Выявлены как индивидуальные для конкретного анализируемого МФЗ комплексные генотипы, позволяющие более точно выявлять группы повышенного риска их развития, так и комплексные генотипы, ассоциированные с несколькими анализируемыми МФЗ, что свидетельствует об их синтропности в отношении изучаемых заболеваний. Практическая ценность работы определяется тем, что ее результаты способствуют более точному прогнозированию риска развития и характера течения болезни с учетом индивидуальных особенностей и могут быть дополнительным инструментом скрининговых исследований. Результаты диссертационной работы 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 РА, СД2, ИБС и вариантов их течения.

Методическое обеспечение

Работа выполнена с использованием современных иммуногенетических методов, для анализа привлечены адекватные методы статистической обработки. Группы пациентов и контрольные группы к ним достаточны по объему и грамотно сформированы. Отдельно проведен анализ группы здоровых жителей Западной Сибири, что является базовым звеном анализа ассоциированности полиморфизма генов с заболеваниями.

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным количеством материала (в общей сложности 1912 человек), наличием обоснования включения и исключения в группы, четким клиническим

описанием пациентов. В работе использованы современные методы генетических и иммунологических исследований, для обработки данных применены адекватные статистические инструменты.

Общая характеристика диссертации

Результаты проведенного исследования изложены в диссертационной работе, которая написана по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, списка используемой литературы и приложения.

Во введении автором представлены все требуемые разделы: убедительно показаны актуальность темы, обоснована цель исследования и сформулированы вполне соответствующие ей задачи. Четко изложена научная новизна и научно-практическая значимость работы.

Положения, выносимые на защиту, соответствуют основным результатам проведенных автором исследований.

В обзоре литературы диссертантом подробно освещены проблемы иммуногенетики мультифакториальных заболеваний человека с использованием обширного материала достижений мировой науки в исследуемой области.

В главе 2, посвященной описанию объектов и методов исследования, представлена подробная характеристика объекта исследования, все обследуемые группы как больных, так и здоровых лиц. В заключении этой главы описаны методы статистического анализа, дающие возможность четко подтвердить обнаруженные автором закономерности.

В последующих 5 главах собственных исследований автор представляет все полученные результаты исследований, а в главе 8 – сравнительный анализ полученных результатов.

В главе «Заключение» автор тщательно анализирует результаты исследования и подробно обсуждает их с использованием данных как

Российских, так и зарубежных исследовательских групп. Сформулированные выводы убедительно опираются на полученные результаты, четко сформулированы, соответствуют поставленным задачам.

Таким образом, результаты исследования и их интерпретация убедительны и не вызывают сомнения.

В целом, диссертационная работа А.В. Шевченко написана четко, хорошо иллюстрирована таблицами. Библиографический список включает 594 источника, из них 74 работ отечественных авторов. В тексте встречаются отдельные неудачные выражения, но они не имеют принципиального характера и не снижают научно-практической ценности работы.


Основные научные результаты диссертации представлены в 76 работах, в том числе 41 публикация в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК. Результаты доложены на международных и региональных конференциях. Автореферат полностью соответствует содержанию работы.

Заключение

Вышеизложенное позволяет заключить, что 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 по специальности 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология», является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как важное научное достижение в клинической иммунологии и аллергологии: получены новые научные данные об ассоциированности полиморфизма генов, кодирующих медиаторы иммунного ответа, с такими социально значимыми МФЗ и их клиническими проявлениями, как ИБС, РА, РМЖ, СД2. В работе применен

новый методологический подход - анализ совокупности генотипов анализируемых генов - позволяющий выявлять высокоинформативные маркеры риска развития конкретного МФЗ и синтропные для нескольких болезней комплексы. По актуальности темы, объему проведенных исследований, новизне полученных результатов, обоснованности научных выводов, научной и практической значимости работа Шевченко А.В. соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология».

Официальный оппонент
руководитель лаборатории
иммуногематологии ФГБУ
«Российский научно-исследовательский
институт гематологии и трансфузиологии
ФМБА России»
Заслуженный деятель науки РФ
д.м.н., профессор


Л.Н. Бубнова

Подпись Л.Н. Бубновой заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ
«Российский научно-исследовательский
институт гематологии и трансфузиологии
ФМБА России»
к.б.н.


Ю.В. Соколова

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России»: телефон 8(812)274-56-50, e.mail rniht@mail.ru, адрес 191024 СПб, ул. 2-я Советская, 16

Диссертация официального оппонента на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.00.29 - «гематология и переливание крови» защищена в 1995 г.