

## ОТЗЫВ

члена диссертационного совета Санкт-Петербургского государственного университета академика РАН, профессора, д.м.н. Черешнева Валерия Александровича на диссертацию Николаева Алексея Владимировича на тему **«Иммунные и эндокринные звенья патогенеза туберкулеза и саркоидоза легких: клинико-патофизиологическая характеристика»**, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.3.3. патологическая физиология

**Актуальность исследования.** Диссертационное исследование Николаева А.В. посвящено одной из важнейших научных проблем современной патологической физиологии – изучению этиопатогенетических различий туберкулеза и саркоидоза легких. Научный труд имеет значимость в связи с неснижающимся числом заболеваний, а также сохраняющейся смертностью от гранулематозной легочной патологии. Факторами, определяющими актуальность исследования, стали: ограничение разрешающей способности современных методов дифференциальной диагностики, сложности рационального использования клинико-инструментальных и лабораторных данных в верификации болезней легких. С этих позиций, проявленный Николаевым А.В. интерес к данному направлению исследования, безусловно, оправдан. Поставленная автором цель – сравнить клинико-патофизиологические характеристики туберкулеза легких, саркоидоза легких и выявить патофизиологические предпосылки для обнаружения новых дифференциально-диагностических признаков этих заболеваний – достигается решением поставленных в работе задач.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Основные научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные соискателем в диссертации, основаны на значительном по объему фактическом материале: обследованы 125 человек в возрасте от 22 до 69 лет из которых 30 были практически здоровыми индивидуумами, 53 – с верифицированным диагнозом «туберкулез легких», и 42 больных с саркоидозом легких. Автором использован большой комплекс клинико-инструментальных и лабораторных исследований. Особенностью данной работы является применение, наряду с широко распространенными исследованиями показателей иммунной системы (иммунофенотипирование лимфоцитов, оценка цитокинового статуса, фагоцитарной активности клеток), биорегуляторов (прокальцитонина, кортизола, ТТГ, Т3, Т4, кальцитриола и кальцифедиола, пролактина, кателицидина), определения 24 видов аутоантител, среди которых антитела к цитоплазматическим и мембранным антигенам миокардиоцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, клеток клубочков почек и

надпочечников, эпителия легочных альвеол, клеток стенки желудка и тонкого кишечника, белкам миелина, тиреоглобулина, инсулина и другим антигенам. Также выполнено изучение клинико-инструментальных данных пациентов.

Научные положения и практические рекомендации, представленные в диссертации обоснованы, аргументированы и достоверны. Выводы диссертации закономерно вытекают из основных положений, защищаемых автором, имеют научное и практическое значение.

**Достоверность и научная новизна исследования.** Достоверность полученных автором результатов базируется на большой выборке изучаемых клинических данных, использовании комплекса гематологических, биохимических, иммунологических, инструментальных и статистических методов анализа, изучении современной литературы по заявленной теме.

Научная новизна диссертационной работы Николаева А.В. определяется тем, что впервые выявлено при туберкулезе легких и, в меньшей степени, при саркоидозе легких снижение уровня витамина D, связанное с увеличением провоспалительных цитокинов и прокальцитонина, анемией, напряжением органов естественной детоксикации (печень, почки, легкие). Установлено, что гранулематозные заболевания сопровождаются увеличением уровня активной формы витамина D, антимикробного пептида LL-37 кателидина, активацией клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, фагоцитоза. Впервые выявлено, что при туберкулезе легких значительно реже выявляются аутоантитела к антигенам легких Lus-06, LuM-02. Получены данные о том, что, имея схожую патоморфологическую основу, гранулематозы отличаются вовлеченностью разных органов в патологический процесс.

**Значимость для науки и практики результатов исследования.** Полученные фундаментальные данные о различиях циркулирующих аутоантител к мембранным и цитоплазматическим антигенам миокардиоцитов, гепатоцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, клеток клубочков почек, клеток эпителия легочных альвеол, клеток стенки желудка и стенки тонкого кишечника, клеток надпочечников, индивидуальным белкам (инсулину, тиреоглобулину, рецептору тиреотропного гормона, кальций связывающему белку, основному белку миелина) при туберкулезе и саркоидозе легких.

Важными являются результаты диссертационного исследования для практической деятельности. Итогом работы стали рекомендации комплексного применения клинико-инструментальных и лабораторных данных обследования пациентов для верификации туберкулеза легких, саркоидоза легких. Дополнительно рекомендовано использовать тесты определения специфических аутоантител.

Полученные автором результаты используются в лечебно-диагностической работе отделения лучевой диагностики Военно-медицинской академии, учебной работе кафедры патологии СПбГУ при подготовке специалистов по направлениям «лечебное дело», «стоматология».

**Публикации.** Основные результаты диссертационного исследования отражены в 12 печатных работах, из которых: 4 – в статьях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ (по теме специальности – 3.3.3. – патологическая физиология).

**Оценка содержания работы.** Диссертационная работа Николаева А.В. носит целостный и завершённый характер, изложена на 192 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей методические вопросы исследования, 2 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, списка сокращений и списка использованной литературы, включающего 412 источников, из них 124 – российских. Работа содержит 23 таблицы и 21 рисунок.

В разделе «введение» автор определяет актуальность темы исследования, цель, задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, формулирует основные положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, достоверность полученных результатов, даёт информацию о личном вкладе автора, апробации результатов работы, количестве публикаций.

В главе I представлено современное состояние изучаемой проблемы, обзор литературы по теме диссертационного исследования. В этой главе описаны предпосылки к поиску ответа на вопрос о дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза легких. Обзор достаточно подробный, написан логично, отражает различные стороны проблемы. Итогом служит обоснованная мотивация выбора темы, направления и методов исследования.

В главе II – «Материалы и методы исследования» – представлены сведения о количестве участников, особенностях формирования групп, использованных подходах к определению лабораторных, клинко-инструментальных данных, способах статистической обработки полученных результатов.

Раздел, посвященный описанию результатов собственных исследований, больше остальных, представлен 2 главами, каждая из которых посвящена описанию результатов определенного направления изучения. Структура глав однотипная. Каждая глава включает несколько разделов, которые иллюстрированы таблицами и рисунками. В главах собственных исследований представлены результаты общеклинического, биохимического, иммунологического, рентгенологического исследований.

В разделе «Заключение» Николаев А.В. кратко обобщает и анализирует полученные в исследовании результаты, которые изложены в основном тексте диссертации.

Выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, отражают результаты проведенного исследования, соответствуют поставленным задачам.

**К положительным сторонам представленной работы относятся:**

1. Использование современного метода оценки спектра из 24 аутоантител, позволившее комплексно определить вовлеченность различных органов и систем в патогенез туберкулеза и саркоидоза легких.

2. Изучение комплекса гормонов (пролактин, кортизол, гормоны щитовидной железы) и показателей, характеризующих обмен кальция и витаминов группы D в оценке патогенетических различий туберкулеза и саркоидоза легких.

**К недостаткам работы относится**

несоблюдение формальных признаков клинических научных исследований, в частности:

1. Отсутствие обязательной информации о том, каким образом исследование выполнялось с этической точки зрения: получено ли добровольное информированное согласие у пациентов или их родственников, давал ли разрешение на данное исследование этический комитет, есть ли заключение о разрешении выполнения работы, согласованы ли подходы с принципами, указанными в Хельсинской декларации и другое.

2. Недостаточное описание групп больных. Нет сведений о форме туберкулезного процесса (инфильтративный, фиброзно-кавернозный, туберкулема и др.), объеме поражения тканей легких, активности процесса.

3. Не представлены сведения об этиологической верификации возбудителя заболевания (реагенты, оборудование, наличие чувствительности, в какие сроки проводили исследование, какой использован биологический материал и другое).

4. В описании групп не указан перечень препаратов, применявшийся для лечения больных; известно, что значимая часть средств может оказывать гепатотоксическое действие, а также влияние на другие органы и системы, ассоциативно меняя показатели крови, на основании которых сделаны выводы работы.

**В ходе оппонирования диссертационной работы возникла необходимость в получении ответов на некоторые вопросы.**

1. В связи с тем, что среди больных туберкулезом легких и саркоидозом были больные с сопутствующей патологией, которая ассоциирована с динамикой лабораторных показателей (сахарный диабет, патология щитовидной железы,

печени, почек и др.), хотелось бы уточнить насколько активными были процессы, как это учитывалось в работе, каким образом дифференцировались изменения лабораторных показателей основной и сопутствующей патологии?

2. Клиника туберкулеза легких зависит от разных факторов, в том числе активности процесса, распространенности поражения, чувствительности штамма и других факторов. Какие именно клинические аспекты учитывались при формировании группы больных? В тексте глав собственных исследований фигурируют понятия «компенсированное состояние», «активация процесса». Каковы критерии оценки, а также их взаимосвязь с отбором пациентов для исследования?

3. Как с Вашей точки зрения можно объяснить полученные результаты незначительного увеличения аутоантител к мембранным антигенам легких LuM-02 и цитоплазматическим антигенам Lus-06 при саркоидозе, предполагая участие аутоАТ в патогенезе заболевания?

4. С какой целью выявлялись аутоантитела к антигенам сперматозоидов при туберкулезе и саркоидозе лёгких?

5. В таблицах 22 и 23 представлены данные патологических проявлений туберкулеза и саркоидоза; рентгенологически плевральный выпот выявлялся в двух группах соответственно в 13% и в 0% случаев, а методом КТ – в 11% и в 5% случаев. Как согласуются полученные данные между собой?

**Заключение.** С учетом всего выше изложенного полагаю, что диссертация Николаева Алексея Владимировича на тему «Иммунные и эндокринные звенья патогенеза туберкулеза и саркоидоза легких: клинико-патофизиологическая характеристика», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. патологическая физиология, является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, содержащей решение задачи, имеющей существенное значение для патологической физиологии и практического применения.

Нарушений пунктов 9, 11 Порядка присуждения Санкт-Петербургским государственным университетом ученой степени кандидата медицинских наук соискателем ученой степени мною не установлено.

По актуальности, новизне, содержанию, научно-методическому уровню и научно-практической значимости диссертационная работа Николаева Алексея Владимировича соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, установленным приказом от 19.11.2021 №11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете» и рекомендована к защите в СПбГУ, а её автор, Николаев Алексей Владимирович, заслуживает присуждения искомой

степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. патологическая физиология.

Член диссертационного совета  
Санкт-Петербургского государственного университета  
д.м.н., профессор, академик РАН  
научный руководитель ФГБУН ИИФ УрО РАН



В.А. Черешнев

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г.

Подпись д.м.н., профессора, академика РАН Черешнева В.А.

ЗАВЕРЯЮ

Главный специалист отдела кадров  
ФГБУН ИИФ УрО РАН



Ю.А. Нахматуллина

*Наименование и адрес организации:* Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ФГБУН ИИФ УрО РАН); адрес: 620078, г. Екатеринбург ул. Первомайская, д.106. Телефон: 8(343)374-00-70; адрес электронной почты: [secretar@iip.uran.ru](mailto:secretar@iip.uran.ru); сайт: <https://iip.uran.ru/>