

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета 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 специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Актуальность исследования

Диффузные интерстициальные и диссеминированные заболевания легких, в том числе саркоидоз, составляют около 5 % всех видов патологии легких, и частота их встречаемости в последние годы значительно возрастает. Данные литературы свидетельствуют о том, что в 50-70 % случаев такие заболевания первоначально ошибочно диагностируются как "туберкулез легких", вследствие чего пациенты получают необоснованную химиотерапию, что приводит к хроническому течению заболевания, частым рецидивам, увеличению инвалидизации и смертности. Причина саркоидоза легких до сих пор неизвестна, хотя высказан ряд гипотез. Получение новых знаний об этиологии и патогенезе саркоидоза легких, о роли микобактерий в развитии этой патологии является актуальной задачей, так как предоставит новые возможности для дифференциальной диагностики саркоидоза и поможет выбрать правильную схему терапии для пациентов с заболеваниями легких.

Обоснованность, достоверность выводов и рекомендаций

В работе проанализированы особенности этиологии саркоидоза легких (СЛ), клиническое течение и лабораторные данные, полученные от пациентов с этим заболеванием, проведено сравнение с соответствующими показателями, полученными от больных туберкулезом легких (ТЛ). Достоверность результатов исследования подтверждается правильным подбором клинической документации и достаточном количестве лабораторных и инструментальных исследований. В работе проанализирован достаточный объем клинических данных - 125 случаев ТЛ (53 пациента) и 42

случая СЛ (42 пациента). Количественные данные клинических, лабораторных и инструментальных обследований подвергались адекватной статистической обработке, что подтверждает обоснованность научных выводов.

Практические рекомендации, предложенные автором диссертации, являются доказательными и не вызывают сомнений. Автор указывает на необходимость более детального обследования пациентов с туберкулезом легких и саркоидозом для постановки правильного диагноза, обосновывает важность данного подхода для успешной терапии заболевания.

Научная новизна работы

Креативный дизайн исследования, основанный на клинических данных, и использование достаточного количества современных методик позволили диссертанту получить новые данные о патофизиологических аспектах течения заболевания у пациентов с туберкулезом и саркоидозом легких. Например, впервые при саркоидозе легких выявлена гиперпрокальцитонинемия, что имеет важное значение при дифференциальной диагностике ТЛ и СЛ. Получены новые данные об особенностях иммунного статуса больных ТЛ и СЛ, о спектре аутоиммунных процессов при этих заболеваниях, проведен сравнительный анализ уровня гормонов, витамина D и кателицилина LL-37, получены структурно-функциональные характеристики легких у пациентов с ТЛ и СЛ с помощью инструментальных и лучевых методов диагностики.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на международных и всероссийских научных мероприятиях. Материалы исследования опубликованы в 18 печатных работах, в том числе четыре статьи - в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации докторских и кандидатских диссертаций.

Оценка содержания и полноты диссертации в целом

Исследование, написанное в традиционном стиле, состоит из введения,

обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы, содержит 23 таблицы и 21 рисунок. Список литературы включает 412 источников, из них 124 отечественных и 288 зарубежных.

Введение раскрывает актуальность проблемы и отражает суть исследования в целом. Цели и задачи исследования четко сформулированы. В целом, текст написан хорошим научным языком, однако встречаются не совсем удачные стилистические обороты. Так, в Задаче № 1 написано: «Сопоставить у больных с верифицированными ТЛ или СЛ особенности клиники, а также эндокринно-метаболические иммунологические параметры, характеризующие патогенез». Считаю, что «особенности клиники» - несколько сленговое выражение. Можно было бы написать «особенности клинической картины», «клинических проявлений» и т.п. В Положении № 3, выносимом на защиту, на мой взгляд, содержатся излишние детали, касающиеся конкретного количества экспериментальных образцов.

Обзор литературы содержит главы, построенные по логичной схеме, изложенные четко и последовательно. Проанализирована научная литература по тематике работы, обобщены существующие положения и концепции, касающиеся этиологии и патогенеза туберкулеза и саркоидоза легких, описаны нерешенные проблемы, связанные с трудностями дифференциальной диагностики этих заболеваний, обоснована направленность диссертационного исследования. В целом, в обзоре литературы приведен обширный материал по тематике диссертации, текст изложен хорошим стилем, но встречаются опечатки, неудачные стилистические обороты, неточности. Так, например, на стр. 30 клетки системы врожденного иммунитета (фагоциты) называются «элементами неспецифического иммунитета», хотя понятие «неспецифический иммунитет» по отношению к клеткам, которые обладают способностью к распознаванию характерных для патогенов паттернов, является несколько устаревшим. Не совсем понятно, что понимается под «репеллентами

фагоцитов» (стр. 31). На стр. 41 написано:

«Повышение иммунологической активности при помощи витамина D обусловлено индукцией его активной формой, кальцитриолом, дефенсинового естественного антибиотика животных кателицидина (у человека - LL-37), мощного антимикробного пептида и универсального хемокина [Gombart A.F. et al., 2005; Yamshchikov A.V et al., 2010; Blischak J.D. et al., 2015]. При этом кателицидины и, в частности, LL-37 снижают уровень антигенной нагрузки микобактериями [Clohisy D.R. et al., 1987]». Кателицидин LL-37 никак нельзя отнести к «дефенсиновым естественным антибиотикам», так как дефенсины и кателицидины – это совершенно разные группы пептидов. Также как и следующая ссылка - Clohisy D.R. et al., 1987 вызывает сомнения, так как в 1987 году семейство пептидов кателицидинов еще не было открыто (первый представитель кателицидинов был описан в 1988 году, а кателицидин человека - в 1995).

На стр. 47 приведена фраза: «... это характерно даже для солнечных стран из-за domestikации человека, проводящего все время в помещении». Мне кажется, что термин «домestikация» применим скорее к одомашниванию животных, а по отношению к человеку используется в аспекте становления социальных взаимоотношений, а не пребыванию в затемненных помещениях. На странице 48 имеется формулировка: *«В свою очередь эти гены активируют или подавляют активность ряда белков, участвующих в метаболизме костной ткани»*. Вряд ли гены могут непосредственно влиять на активность белков, вероятно, имеются в виду кодируемые этими генами регуляторные белки. Имеется и ряд других неточностей, но в целом, в обзоре собран большой массив литературных данных, которые продуманы автором, обобщены и вызывают интерес у читателя.

В главе 2 "Материалы и методы" четко изложены характеристики и последовательность использованных диагностических и исследовательских методов, включая описание выборок пациентов и статистических методов. Представлены критерии включения и исключения.

В разделе 3 представлены классификации больных туберкулезом и саркоидозом, приведены результаты лабораторных исследований пациентов и описаны особенности клинической картины этих заболеваний.

В разделе 4 статьи охарактеризовано структурно-функциональное состояние легких больных туберкулезом и саркоидозом с помощью инструментальных и рентгенологических методов.

Раздел "Обсуждение результатов исследования" содержит детальный анализ рассматриваемых проблем. Автор сравнивает полученные результаты с литературными данными и обращает особое внимание на то, что они не полностью совпадают с устоявшимися представлениями о заболевании.

В заключении подводятся общие итоги исследования, показывается значимость полученных результатов и перспективы развития этого направления.

Выводы и практические рекомендации основаны на результатах исследования и соответствуют целям и задачам исследования.

Таким образом, результаты исследования Николаева А.В., выводы, и рекомендации, представленные к защите, не вызывают серьезных возражений и оставляют впечатление научного исследования, выполненного на высоком профессиональном уровне.

Недостатки исследования

Ряд критических замечаний был высказан выше. Эти замечания не имеют принципиального характера и не снижают общую положительную оценку работы.

Вопросы:

1. В работе показано изменение уровня кателицидина LL-37 в плазме крови больных ТЛ и СЛ. По Вашему мнению, возрастание уровня пептида связано только с повышением экспрессии гена и продукции этого пептида, или дегрануляция нейтрофилов, при которой высвобождается запасенный в гранулах кателицидин, также может

внести вклад в наблюдаемое явление?

Есть ли литературные данные о повышении в биологических жидкостях уровня альфа-дефенсинов (пептидов, содержащихся, в основном, в гранулярном аппарате нейтрофилов и имеющих конститутивный синтез) или бета-дефенсинов, продуцируемых эпителиальными клетками (большой частью в ответ на стимуляцию, но в структуре их генов отсутствуют участки, регулируемые витамином D) при ТЛ и/или СЛ?

2. В чем вы видите будущий научный и практический потенциал данного исследования?

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертации Николаева А.В. могут быть использованы при подготовке врачей терапевтического и пульмонологического профилей.

Заключение

Диссертация Николаева Алексея Владимировича «Иммунные и эндокринные звенья патогенеза туберкулеза и саркоидоза легких: клинико-патофизиологическая характеристика», выполненная под руководством кандидата медицинских наук Чурилова Леонида Павловича, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, является законченной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи, имеющей существенное значение для фундаментальной и практической пульмонологии – совершенствование представлений патофизиологическом течении туберкулеза и саркоидоза легких.

По актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная диссертационная работа Николаева А.В. на тему: «Иммунные и эндокринные

звенья патогенеза туберкулеза и саркоидоза легких: клиничко-патофизиологическая характеристика» соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (действующая редакция). Данная диссертация соответствует научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология и 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.

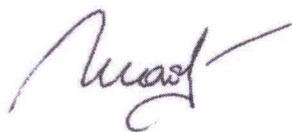
Нарушений пунктов 9, 11 Порядка присуждения Санкт-Петербургским государственным университетом ученой степени кандидата наук соискателем ученой степени мною не установлено.

Член диссертационного совета:

Должность: профессор кафедры биохимии, и.о. заведующего кафедрой биохимии Биологического факультета Санкт-Петербургского государственного университета

Доктор биологических наук, член-корреспондент РАН

Шамова Ольга Валерьевна



«24» апреля 2024 года