

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук С.А. Лепеховой на диссертационную работу Агиловой Юлии Николаевны на тему «Роль молекулярных и клеточных механизмов в прогрессировании множественной миеломы», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность диссертационного исследования Агиловой Юлии Николаевны «Роль молекулярных и клеточных механизмов в прогрессировании множественной миеломы» не подлежит сомнению, так как множественная миелома является неизлечимым заболеванием, продолжительность жизни при котором не превышает четырех лет. На долю множественной миеломы приходится около 1% всех онкологических заболеваний и более 10% опухолей системы кроветворения. Множественная миелома отличается большим разнообразием форм и вариантов, каждый из которых имеет свои клинические проявления, что затрудняет диагностику заболевания и прогнозирование осложнений. В течение последних лет отмечается неуклонный рост заболеваемости. Комплексное исследование с одномоментной оценкой неспецифического, регуляторного, клеточного, гуморального звеньев иммунной системы в зависимости от стадии заболевания и наличия осложнений является важным в понимании патогенеза заболевания. Актуальность работы подтверждает еще и тот факт, что в литературе нет единого мнения о взаимосвязи между злокачественными новообразованиями и особенностями реагирования иммунной системы.

Работа состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, одной главы собственных результатов, обсуждения полученных результатов, выводов и списка использованной литературы.

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста, содержит 19 таблиц, 15 рисунков. Для решения поставленных задач автором

проанализировано 219 источников, в том числе 132 отечественных и 87 иностранных авторов, причем 65% цитированных публикаций – за последние 5 лет. Это отражает актуальность исследованной проблемы.

Логика диссертации сводится к выявлению молекулярных и клеточных механизмов нарушений в иммунной системе при прогрессировании множественной миеломы с разработкой метода прогнозирования развития инфекционных осложнений у пациентов страдающих множественной миеломой.

Рассмотрим структуру работы. Во **введении** автором обоснована актуальность темы исследования, определены объект, цель исследования, поставлены конкретные задачи. По мнению оппонента в цель работы нужно было внести какие именно молекулярно-клеточных механизмы диссертант планирует изучить, используя иммунологические методы оценки тяжести течения заболевания.

Работа достаточно хорошо апробирована, по материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ из них 4 статьи в журналах рекомендованных ВАК РФ.

В главе 1 «**обзор литературы**» содержится пять неравных по объему и смысловой нагрузке разделов. Первый раздел посвящен клинко-патофизиологическим особенностям множественной миеломы, автором подробно представлены современные представления о заболевании и его осложнениях. Четыре раздела обзора посвящены роли иммунной системы при онкологических заболеваниях. По смыслу диссертации, в этом разделе аналитического обзора литературы можно было ожидать сведений о состоянии иммунитета при множественной миеломе, однако автор в основном приводит сведения о роли иммунной системы при онкологических заболеваниях, в общем. Однако следует отметить, что информация содержащаяся в этой главе отражает перспективность данного научного направления, а также представляет интерес для практических врачей и студентов медицинских и биологических ВУЗов.

Глава 2 выполнена в традиционном стиле и посвящена материалам и методам исследования. Глава содержит сведения общей характеристики обследованных пациентов, а также весьма подробное описание использованных иммунологических методик и раздел о методах статистической обработки результатов. Выбранные для достижения цели и решения задач методы исследования современны и корректны. Объем проведенных исследований достаточен для обоснования достоверных научных положений, выводов и рекомендаций.

Глава 3 содержит результаты собственных исследований и включает одну главу и четыре подглавы. В этом разделе работы отражены особенности состояния иммунной системы при прогрессировании множественной миеломы, содержатся данные об особенностях клеточного, гуморального звеньев иммунитета у пациентов, страдающих множественной миеломой в зависимости от стадии заболевания и осложнений. Проведена оценка содержания цитокинов и хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов в зависимости от стадии заболевания. Достоинством диссертационной работы Агиловой Ю.Н. является комплексная оценка состояния системы иммунитета. Для выявления наиболее значимых показателей гуморального, клеточного и неспецифического звеньев иммунитета при развитии инфекционных осложнений применен дискриминантный анализ. Описаны вероятные маркеры инфекционных осложнений при множественной миеломе и отобраны 6 наиболее информативных показателей. По данному разделу хочется отметить практическую ценность результатов, заключающуюся в разработке способа прогнозирования инфекционных осложнений у пациентов страдающих множественной миеломой.

Глава 4 отражает обсуждение полученных результатов.

Агиловой Ю.Н. детально проведен анализ всех выявленных отклонений полученных результатов с использованием современных методов статистической обработки и соответственно сделаны фундаментальные,

основополагающие выводы. Основные положения и рекомендации научно обоснованы и аргументированы.

На основании вышесказанного следует, что диссертационная работа Агиловой Ю.Н. выполнена на высоком профессиональном уровне и имеет большое научно-практическое значение.

Диссертация, несомненно, обладает научной новизной заключающейся в том, что автором впервые, на современном методическом уровне показана важная роль иммунной системы при прогрессировании множественной миеломы. У пациентов с множественной миеломой вне зависимости от стадии заболевания автором выявлено угнетение клеточного и гуморального звеньев иммунитета. У пациентов с множественной миеломой развивается комбинированный, вторичный Т, В – клеточный иммунодефицит, нарастают признаки недостаточности В-лимфоцитарного звена, снижается уровень NK-клеток. На II стадии заболевания характерен дисбаланс в клеточном звене иммунитета и однонаправленная активация нейтрофильных гранулоцитов. На III стадии – увеличение спонтанной при снижении индуцированной хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов. При поражении почек функциональные свойства нейтрофильных гранулоцитов снижаются.

Приоритетными являются сведения о том, что одним из механизмов способствующих развитию инфекционных осложнений является цитокин опосредованная иммуносупрессия, с преобладанием провоспалительных цитокинов над противовоспалительными.

Несомненна теоретическая и практическая значимость выполненного исследования. Выявленные нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета у пациентов с множественной миеломой позволяют использовать полученные результаты для более раннего выявления риска инфекционных осложнений способствующих более тяжелому течению заболевания при множественной миеломе. Предложен способ прогнозирования инфекционных осложнений у пациентов с множественной

миеломой, специфичность данного метода составила 100%, а чувствительность 98%.

Выявленные маркеры инфекционного риска у пациентов с множественной миеломой позволили выделить отдельные группы с повышенным риском развития инфекционных осложнений и наметить пути к обоснованной и своевременной антибактериальной терапии на ранних этапах онтогенеза.

Практические рекомендации логично вытекают из выводов и положений, представленных на защиту, и могут быть использованы как в учебном процессе ВУЗов, так и в практическом здравоохранении.

Результаты исследования внедрены в рабочий процесс Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицинских Проблем Севера» (г. Красноярск) в лабораторию клинической патофизиологии и аллергологии, для обучения клинических ординаторов и использованы при обучении студентов, магистров Института фундаментальной биологии и биотехнологии Сибирского Федерального Университета (г. Красноярск).

Автореферат оформлен согласно всем требованиям, полностью отражает содержание диссертации.

Замечания и вопросы

В тексте диссертации встречаются опечатки, ошибки и некорректно построенные предложения. Кроме замечаний, изложенных в разделе отзыва оппонента, посвященном структуре диссертации, возникли следующие замечания и вопросы, требующие обсуждения.

1. Автор указывает, что «объектом исследования явились 101 больной», далее по тексту «...были изучены 101 история болезни больных...». Возникает вопрос о характере исследования и на каком этапе пациентов включали в исследование?
2. Каковы были критерии включения и исключения пациентов в исследование?

3. В таблице №2 указано общее количество анализов – 1130, однако по тексту «... было произведено 1356 лабораторных исследований». Уточните, каким было количество исследований?
4. В разделе статистических методов указывается, что данные представлены в виде медианы, однако возраст пациентов указан 60 лет \pm 2,3 года. Объясните, пожалуйста, данные возраста пациентов представлены в виде медианы или среднего значения?
5. Была ли проведена регистрация базы данных?
6. Каким образом, инфекционно-воспалительные процессы способствуют прогрессированию множественной миеломы?
7. Вами выявлено достоверное увеличение относительного количества CD8⁺- клеток и отсутствие увеличения абсолютного числа CD8⁺- клеток, с чем это связано?
8. Среди обследованных пациентов при изучении иммунологических показателей, скольким были выполнены исследования на фоне химиотерапии?

Однако поставленные вопросы не носят принципиального характера и не умоляют достоинств диссертации Агиловой Ю.Н.

Заключение. Диссертационная работа Агиловой Юлии Николаевны «Роль молекулярных и клеточных механизмов в прогрессировании множественной миеломы», является законченной, научно-квалификационной работой, имеющей большое значение для патологической физиологии, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная проблема – проведена комплексная оценка молекулярно-клеточных механизмов нарушений в иммунной системе при прогрессировании множественной миеломы и разработан способ прогнозирования инфекционных осложнений при множественной миеломе на разных стадиях заболевания.

По актуальности, новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости представленная работа полностью соответствует

требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Минобразования и науки РФ (утверждено Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г., № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 — патологическая физиология, а автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 — патологическая физиология.

Официальный оппонент:

Заведующая научным отделом
экспериментальной хирургии с виварием
ФГБУ «Научный центр реконструктивной
и восстановительной хирургии»
Сибирского отделения Российской
академии медицинских наук,
доктор биологических наук

С.А. Лепехова



Данные об авторе отзыва:

Лепехова Светлана Александровна, доктор биологических наук, заведующая научным отделом экспериментальной хирургии с виварием ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1 тел.+7 (3952) 29-03-48, +7 (3952) 26-50-05, e-mail: lepekhova@sa@mail.ru