

Минздрав России

Государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего профессионального образования  
«Сибирский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России)

Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050  
Телефон (3822) 53 04 23;  
Факс (3822) 53 33 09  
ОКПО 01963539 ОГРН 1027000885251  
ИНН 7018013613 КПП 701701001

29.12.2014 № 32  
На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

**УТВЕРЖДАЮ**  
И.о. ректора ГБОУ ВПО СибГМУ  
Минздрава России  
д-р меднаук, профессор  
О.С. Кобякова  
2014 г.



## ОТЗЫВ

ведущего учреждения о научно-практической ценности диссертации Агиловой Юлии Николаевны на тему: «Роль молекулярных и клеточных механизмов в прогрессировании множественной миеломы», на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 — патологическая физиология.

### Актуальность темы и ее связь с планом развития медицинской науки и здравоохранения

Множественная миелома (ММ) – заболевание системы крови, относящееся к парапротеинемическим лейкозам. Болезнь поражает чаще людей в пожилом возрасте. ММ довольно широко распространена. В настоящее время увеличилось чистота встречаемости заболеваний ММ, а также наблюдается абсолютный рост госпитализаций. В большинстве случаев конкретная причина возникновения заболевания остается неизвестной. Существуют предрасполагающие факторы, которые значительно увеличивают риск развития гемобластозов. Один из факторов, обуславливающим развитие онкологического заболевания, является снижение реактивности иммунной системы. Доказано, что именно иммунодефицитное состояние определяет развитие злокачественной опухоли. Однако, накапливается все больше сведений, о том, что и сама опухоль индуцирует развитие иммунной супрессии, которая может

проявляться в широком диапазоне. В целом, установлено, что у больных онкологическими заболеваниями дисфункция иммунной системы проявляется в нарушении функции антигенпрезентирующих клеток, эффекторной функции Т-лимфоцитов, изменении пролиферативного индекса и нарушении баланса синтеза цитокинов.

На сегодняшний день не существует способов лечения этого заболевания приводящих к полному выздоровлению больных, успехи в терапии ММ отстают от уровня, достигнутого в отношении других злокачественных опухолей кроветворной системы. Общая продолжительность жизни больного от момента постановки диагноза до смерти не превышает 8 лет, при этом медиана выживаемости составляет 4,5 года. На первом месте среди причин смертности стоят инфекционные осложнения. Инфекционно-воспалительные процессы способствуют прогрессированию онкологического заболевания, значительно утяжеляя состояние больного. Даже адекватная антибактериальная терапия не всегда способствует купированию этих осложнений. Таким образом, инфекционные осложнения являются неблагоприятным прогностическим фактором в прогрессировании ММ.

Таким образом, можно утверждать, что выполненная диссертационная работа посвящена одной из актуальных проблем современного здравоохранения РФ, полностью соответствует плану развития медицинской и биологической науки и здравоохранения России и имеет большое практическое значение.

Цель работы полностью реализована в виде разработанных концептуальной схемы включения наиболее значимых молекулярно-клеточных механизмов прогрессирования множественной миеломы, и способа прогнозирования инфекционных осложнений у больных множественной миеломой, что дает возможность определять группу риска и необходимость лечебно-профилактических мероприятий на ранних стадиях ММ.

Для решения поставленной цели последовательно решались четко обоснованные задачи. Автором изучены особенности взаимосвязей показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных множественной миеломой в зависимости от стадии заболевания и поражения почек. Дана характеристика спонтанной и индуцированной хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов у больных ММ в зависимости от стадии заболевания и поражения почек. Дана оценка роли и значимости изменения концентраций ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО-альфа, гамма-интерферона в зависимости от стадии заболевания у больных множественной миеломой. Важно, что на основе выявленных механизмов развития инфекционных осложнений разработан инновационный патогенетически обоснованный способ прогнозирования инфекционных осложнений у больных ММ.

Работа выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБНУ НИИ «Медицинских проблем Севера»

#### **Научная новизна исследования и практическая значимость**

Впервые, с использованием современных методических подходов показана важная роль иммунной системы в развитии и прогрессировании ММ в зависимости от стадии заболевания. Установлено, что у больных ММ вне зависимости от стадии заболевания выявляется угнетение клеточного и гуморального звеньев иммунитета, и развивается комбинированный, вторичный Т, В – клеточный иммунодефицит. Нарастают признаки недостаточности В-лимфоцитарного звена. Уровень NK-клеток снижается на всех стадиях заболевания. Показано, что 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 значительно снижаются.

Приоритетными являются сведения о том, что одним из механизмов способствующих развитию инфекционных осложнений является цитокинопосредованная иммуносупрессия, с преобладанием провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-8, ФНО-альфа, гамма интерферон) над противовоспалительными (ИЛ-4) и девиацией клеточного иммунного ответа по Th-1-типу.

#### Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Агиловой Юлии Николаевны с современных позиций, на достаточном количестве фактического клинического материала представлены результаты проведенных исследований. Выявлены молекулярные и клеточные механизмы прогрессирования ММ. На основании полученных результатов предложен способ прогнозирования инфекционных осложнений у больных ММ. Результаты исследования, выводы работы являются основой для оптимизации диагностики и лечения больных ММ, и углубляют теоретическое представление о патогенезе ММ.

Достоверность полученных результатов исследований, выполненных автором, их высокий методический и научный уровень не вызывают сомнений.

Выводы диссертации, достаточно хорошо аргументированы, полностью отражают результаты исследований, заключение и практические рекомендации обоснованы полученными данными.

#### Значение выводов и рекомендаций для науки и практики

Сформулированные в диссертации положения, выводы и практические рекомендации представляют большой интерес и ценность для медицинской науки и практического здравоохранения. Установленные молекулярно-клеточные механизмы в развитии и прогрессировании ММ позволяют использовать полученные данные для более раннего выявления заболевания, а также в учебном процессе медицинских и биологических ВУЗов.

Определенные в ходе дискриминантного анализа наиболее информативные показатели у больных ММ с инфекционными осложнениями позволят выявить отдельную группу людей больных ММ с повышенным риском подверженных инфекционными осложнениями и соответственно предупреждать инфекционные осложнения на начальной стадии заболевания.

Практическая ценность результатов, полученных при дискриминантном анализе, заключается в том, что из 40 вероятных маркеров инфекционных осложнений при ММ отобраны 6 наиболее информативных, то есть тех, которые могут быть предложены для использования в рутинной клинической практике, что является экономически выгодным. Важно отметить, что вышеизложенное позволяет определять инфекционный риск при ММ на ранних этапах развития и необходимость своевременной антибактериальной терапии.

#### **Общая оценка диссертационной работы**

Диссертационная работа Агиловой Юлии Николаевны представляет собой законченный труд, изложенный на 137 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, списка цитируемой литературы, приложения. Содержит 19 таблиц, 15 рисунков. Список литературы состоит из 219 источников, в том числе 132 отечественных и 87 зарубежных.

#### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук. Оформлена заявка на изобретение «Прогнозирование течения инфекционных осложнений при ММ на разных стадиях заболевания».

## Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат составлен правильно и полностью отражает основные положения диссертации.

## Внедрение в практику основных результатов работы

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

## Замечания

Принципиальных замечаний по существу работы нет. В процессе анализа диссертации возникло два вопроса:

1. По данным литературы ММ чаще болеют мужчины, однако в Вашем исследовании преобладают женщины. Как Вы это можете объяснить?
2. При изучении особенностей цитокиновой регуляции Вы не рассматривали роль ИЛ-6, чье патогенетическое значение в прогрессировании ММ доказано. Как Вы это можете.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Агиловой Юлии Николаевны «Роль молекулярных и клеточных механизмов в прогрессировании множественной миеломы» посвящена актуальной теме и является научно-квалификационной работой, имеющей большое значение для патологической физиологии, в которой на основании выполненных автором исследований с помощью современных методов решена важная задача – проведена комплексная оценка молекулярно-клеточных механизмов в прогрессировании ММ у больных на разной стадии заболевания.

По актуальности, новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор работы заслуживает присуждения ей степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 — патологическая физиология.

Отзыв заслушан и утвержден на заседании кафедры патофизиологии протокол № 113 от 22.12 2014 г.

Заведующий кафедрой патофизиологии  
Государственного бюджетного  
образовательного учреждения  
высшего профессионального образования  
«Сибирский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
д-р мед.наук, профессор, академик РАН,  
заслуженный деятель науки РФ

Вячеслав Викторович Новицкий

Данные об авторе отзыва.

Новицкий Вячеслав Викторович - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, телефон – 8(3822) 55-36-13; 8-913-829-05-59; E-mail:rector@ssmu.ru



**ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ**

Ученый секретарь

М.Ю. Хлусова

2014