

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Шишкина Александра Николаевича о диссертационной работе Кузьминой Анны Александровны на тему: «Особенности сигнальной системы апелин/APJ при различных вариантах бронхиальной астмы», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология.

Актуальность диссертационной работы. Интерес к исследованиям связанным с бронхиальной астмой связан с рядом обстоятельств. Во-первых наблюдается повышение заболеваемости бронхиальной астмой как в мире, так и в России; во-вторых бронхиальная астма является одной из значимых социально-экономических проблем; в-третьих несмотря на имеющиеся методы терапии, качество жизни значительной части трудоспособных больных страдает.

Одной из гипотез поддержания персистирующего воспалительного процесса в дыхательных путях является нарушение адипокиновых сигнальных систем. Адипокины – это биологически активные вещества, вырабатываемые жировой тканью. Одним из таких адипокинов является недавно открытый апелин, представленный в организме различными формами. Единственным известным рецептором, способным связываться с различными изоформами апелина, является APJ-рецептор. Апелин/APJ – система представлена во многих тканях организма и, в частности, в клетках бронхолегочной системы.

До последнего времени изучение апелин/APJ системы у больных с бронхолёгочной патологией почти не проводились, однако данные о влиянии этой системы на воспалительные процессы в легких у животных позволили предположить её роль в течение воспаления (в том числе и при бронхиальной астме) и у человека. Кроме того имеются данные о бронходилатирующем влиянии апелина.

Все вышеизложенное делает работу актуальной и практически значимой.

Научная новизна исследования и научных результатов.

Диссертационная работа Кузьминой А.А. носит фундаментальный характер. Впервые в мировой пульмонологии было проведено исследование, целью которого являлось изучение апелин/APJ системы у взрослых больных бронхиальной астмой.

Важным представляется комплексный научный подход к оценке апелин/APJ системы. Автором впервые выявлено присутствие апелина в мокроте, проведено одновременное исследование различных форм апелина (апелин-12 и апелин-36), оценен уровень APJ-рецептора на лимфоцитах периферической крови больных бронхиальной астмой.

Проведен корреляционный анализ уровней апелина и концентрации TNF- α , IL-4, IL-10 у больных бронхиальной астмой, выполнена оценка взаимосвязей апелина с другими адипокинами – резистин, адипонектин, лептин, что позволило судить о существовании сложных взаимодействий между цитокинами, адипокинами и системой апелин/APJ при бронхиальной астме.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций. В основу работы положены результаты углубленного клинико-инструментального обследования 127 человек (95 больных бронхиальной астмой и 32 практически здоровых лиц).

Диагноз БА устанавливался в соответствии с классификацией и критериями глобальной инициативы в диагностике, лечении и профилактики БА (GINA 2014).

Больные были разделены на группы в зависимости от клинико-патогенетического варианта бронхиальной астмы (в группу с атопическим вариантом вошло 53 пациента, в группу с неатопическим – 42 пациента). Деление проводилось на основании комплексной оценки данных анамнеза, лабораторной и инструментальной диагностики, пороводимой на базе кафедры

госпитальной терапии имени академика М.В. Черноруцкого ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова.

Методы исследования, которыми пользовался автор, современные, обеспечены необходимыми реактивами и оборудованием.

Общее количество обследованных лиц достаточно для получения статистически достоверных выводов.

Работа состоит из трех основных разделов: первый - подробная характеристика обследованных лиц и методов исследования, второй - изучение уровней апелина-12 и апелина-36 в плазме крови и в мокроте, APJ-рецептора на лимфоцитах, различных цитокинов и адипокинов, третий – заключение с обобщением и анализом полученных результатов.

Для анализа результатов исследований была сформирована база данных на основе программы SPSS (Statistical Package for the Social Science) русифицированная версия 14.0. Статистическая обработка проводилась параметрическими и непараметрическими методами.

Всё перечисленное выше позволяет говорить о высоком методологическом уровне и достоверности предоставляемых в диссертации материалов.

Положения, выносимые на защиту, достаточно полно обоснованы выводами. Выводы вытекают из поставленных задач и подтверждены результатами. Цель, поставленная автором в исследовании, достигнута в полном объеме. Личное участие автора на всех этапах не вызывает сомнения.

Ценность для науки и практики выводов, полученных в диссертационном исследовании. Результаты диссертационного исследования позволяют получить ценные фундаментальные знания о изменениях различных частей системы апелин/APJ у больных бронхиальной астмой. Позволяет создать научный базис для анализа взаимоотношений системы апелин/APJ на

системном и локальном уровнях, что представляет важную дополнительную информацию для перспективы разработки таргетных лекарственных подходов.

Реализация и апробация результатов исследования.

Материалы диссертации представлялись на научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики, терапии и реабилитации жителей блокадного Ленинграда и пациентов пожилого возраста» (Санкт-Петербург 2013); IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье – основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения» (Санкт-Петербург 2014 г); «Булатовских чтениях» (Санкт-Петербург 2014, 2015); LXXV научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2014» (Санкт-Петербург 2014); LXXVIII научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2017» (Санкт-Петербург 2017).

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ (из них 5 в журналах, рекомендованных ВАК).

Результаты проведенных исследований внедрены в лечебную практику пульмонологического отделения клиники госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства Здравоохранения РФ (197022, СПб, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел. (812) 234-54-51, vnmineev@mail.ru, www.spb-gmu.ru), а также межклинического аллергологического отделения ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова (197022, СПб, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел. (812) 234-24-75, www.spb-gmu.ru) и консультативно-диагностического центра на базе поликлиники № 31 Петроградского района Санкт-Петербурга (197022, СПб, ул.Льва Толстого, д. 6-8, тел. (812) 499-71-60, <http://poliklinika-31-spb-gmu-im.spb24.net>).

Структура и содержание диссертации.

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, иллюстрирована 52 таблицами. Библиографический указатель включает 135 источников, в том числе 121 публикации зарубежных авторов.

Работа имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, собственных результатов исследований, обсуждения результатов, заключения, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы.

Во введении четко показана актуальность исследования, сформулированы четкие цели и задачи.

Заслуживает хорошей оценки обзор литературы (глава 1), в котором проанализированы различные эффекты апелин/APJ системы.

Во второй главе приведена подробная клиническая характеристика больных, обозначены четкие критерии исключения. Рассмотрены методы исследований.

В третьей главе представлены и проанализированы полученные факты. Интерпретация результатов исследования аргументирована и логична. Теоретические положения подкреплены клиническими примерами. В завершающей главе (глава 4) автор не только обсуждает полученные данные, но и сопоставляет с результатами исследований других авторов, намечает пути для продолжения научного поиска.

Выводы и практические рекомендации, которыми завершается диссертация, логично вытекают из содержания работы и принципиальных возражений не вызывают.

Все разделы диссертации изложены хорошим литературным языком, без избыточной детализации.

Автореферат изложен на 22 страницах и в полной мере отражает содержание работы.

Замечания к работе.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В целом, диссертация выполнена на высоком научном уровне. В работе выявлен ряд отдельных стилистических неточностей, опечаток, неудачных редакционных выражений.

При положительной оценке диссертационного исследования в качестве обсуждения хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Можно ли считать снижение экспрессии апелина, маркером нарушения функции эндотелия у больных бронхиальной астмой?

2. Известна связь апелина с глюкометаболическими нарушениями. Были ли в Вашем материале больные с ожирением и инсулинорезистентностью?

3. Что известно, о корреляционных связях апелина при бронхообструктивном синдроме?

Высказанные вопросы и замечания не носят принципиального характера и не оказывают значимого влияния на общее положительное впечатление от диссертационного исследования.

Заключение.

Диссертационная работа Кузьминой Анны Александровны на соискание учёной степени кандидата медицинских наук «Особенности сигнальной системы апелин/APJ при различных вариантах бронхиальной астмы», выполненная под руководством доктора медицинских наук Минеева В.Н., является завершённым самостоятельным исследованием, содержащим решение

актуальных научно-практических задач, имеющих важное значение для пульмонологии.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне,

теоретической и практической значимости полученных результатов представленная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденное Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 N 842, с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 "О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата медицинских наук по специальности пульмонология 14.01.25.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор выполняющий лечебную работу,
с возложенными обязанностями заведующего кафедрой
факультетской терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского
государственного университета»

А.Н. Шишкин

Документ подготовлен в порядке исполнения
трудовых обязанностей

«11» 09 2017 г.

Подпись А.Н. Шишкина заверяю

Санкт-Петербургский государственный

Университет, Россия, 199034, Санкт-Петербург,

Университетская наб., 7/9; тел.8 (812) -321-37-80

Веб-сайт: <http://spbu.ru/> e-mail: a.n. shishkin@spbu.ru



7
Подпись
Александра Николаевича
ЗАВЕРЯЮ
ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА
УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ

Краснова Е.П.
11.09.2017