



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
учреждения образования
«Гродненский государственный
медицинский университет»,
доктор медицинских наук, профессор

С.Б. Вольф

« 15 » 01 2024 г.

ОТЗЫВ ОППОНИРУЮЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» о диссертации Кадушкина Алексея Геннадьевича «Молекулярные механизмы, прогнозирование и обоснование путей коррекции стероидорезистентности при хронической обструктивной болезни легких», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия

В соответствии с пунктом 42 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190), пунктами 44-46 Положения о совете по защите диссертаций, утвержденного Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 22.02.2005 № 19 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 19.08.2022 № 2), решением совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» (далее – БГМУ) (протокол от 14.12.2023 № 7), приказом проректора по научной работе учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» (далее – ГрГМУ) от 29.12.2023 № 580 проведено научное собрание (протокол № 1 от 12.01.2024) профессорско-преподавательского состава кафедр клинической лабораторной диагностики и иммунологии, биологической химии, микробиологии, вирусологии и иммунологии имени С.И. Гельберга, фармакологии имени профессора М.В. Кораблёва, нормальной физиологии, патологической физиологии имени Д.А. Маслакова, отраслевой лаборатории молекулярной медицины ГрГМУ по обсуждению диссертации Кадушкина Алексея Геннадьевича «Молекулярные механизмы, прогнозирование и обоснование путей коррекции стероидорезистентности при хронической обструктивной болезни легких» и подготовленного экспертом проекта отзыва о диссертации.

Заседание научного собрания состоялось 12 января 2024 года (начало – 12.00) на базе ГрГМУ по адресу: г. Гродно, ул. Горького, 80.

Председатель научного собрания – Шейбак Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии имени С.И. Гельберга.

Эксперт – Лелевич Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики и иммунологии.

Секретарь научного собрания – Виницкая Анна Георгиевна, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры биологической химии.

На заседании присутствовали 28 человек, из них 5 докторов медицинских наук, 1 доктор биологических наук, 3 кандидата медицинских наук, 10 кандидатов биологических наук, 9 человек – без ученой степени.

В выступлении эксперта по диссертации, доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой клинической лабораторной диагностики и иммунологии Лелевича Сергея Владимировича были изложены следующие основные положения проекта отзыва оппонировавшей организации о диссертации.

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки со ссылкой на область исследования паспорта соответствующей специальности, утвержденного ВАК

В диссертационном исследовании Кадушкина Алексея Геннадьевича «Молекулярные механизмы, прогнозирование и обоснование путей коррекции стероидорезистентности при хронической обструктивной болезни легких» отражены результаты исследования:

1. функциональной активности глюкокортикостероидов (ГКС), выражающейся в определении продукции цитокинов альвеолярными макрофагами и мононуклеарными клетками периферической крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), миграции лимфоцитов и моноцитов крови пациентов с ХОБЛ под влиянием этих гормонов, что соответствует пункту 1 области исследований паспорта специальности 03.01.04 – биохимия («Вопросы строения, свойств, образования, метаболизма и функциональной активности аминокислот, пептидов, белков, нуклеиновых кислот и их компонентов, простых углеводов и полисахаридов, липидов, гормонов, витаминов. Протеом и протеомика, метаболом и метаболомика, транскриптомика. Биохимические подходы к редактированию генома. МикроРНК, РНК-интерференция»);

2. эндокринной сигнализации и внутриклеточной трансдукции рецепторного сигнала, что соответствует пункту 6 области исследований паспорта специальности 03.01.04 – биохимия («Биохимия регуляторных процессов на геномном, транскриптомном, протеомном и метаболомном уровнях. Регуляция реакции жидкостей организма (кислотно-основного состояния) и водно-солевого обмена. Нейро-эндокринная, эндокринная, паракринная и аутокринная сигнализация. Поверхностные и

внутриклеточные рецепторы, их агонисты и антагонисты. Фоторецепция. Внутриклеточная трансдукция рецепторного сигнала, G-белки и их функциональная роль, вторичные посредники, циклазные системы, фосфоинозитидный путь передачи информации, протеинкиназы и протеинкиназные каскады. Регуляторная роль катионов кальция и монооксида азота. Молекулярные мишени действия биологически активных соединений»);

3. молекулярных механизмов стероидорезистентности, формирующейся вследствие окислительного стресса, что отвечает требованиям пункта 8 области исследований паспорта специальности 03.01.04 – биохимия («Возрастные, пред- и патологические изменения метаболизма и его регуляции, биохимические изменения при метаболическом синдроме, наследственно обусловленные и приобретенные нарушения. Активные формы кислорода и азота, их функциональная значимость. Свободнорадикальные процессы в клетках и тканях, окислительный стресс и его последствия»);

4. химических аспектов иммунологического и молекулярно-биологического анализа фармацевтических субстанций (ацетилцистеина, теофиллина, нортриптилина, азитромицина, будесонида, дексаметазона), что заключается в определении продукции провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови и альвеолярными макрофагами после их инкубации с этими препаратами, миграции лимфоцитов и моноцитов крови к хемокинам CCL5 и CXCL10 под влиянием азитромицина, нортриптилина, будесонида; синтеза молекул, задействованных во внутриклеточной трансдукции рецепторного сигнала, под воздействием нортриптилина и будесонида. В ходе выполнения работы разработано два метода прогнозирования эффективности ГКС у пациентов с ХОБЛ на основе определения уровня фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (ФИММ), относительного количества эозинофилов, отношений абсолютных количеств нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам, что соответствует формулировке «Создание средств иммунохимической, молекулярно-биологической и биохимической диагностики» пункта 13 области исследований паспорта специальности 03.01.04 – биохимия;

5. химии механизмов иммунитета, гормонального действия и рецепторной передачи сигнала (соответствие пункту 14 области исследований паспорта специальности 03.01.04 – биохимия), что выразилось в определении степени связывания ГКС со своими рецепторами в субпопуляциях лимфоцитов и моноцитах крови пациентов с ХОБЛ, курящих и некурящих людей без патологии бронхолегочной системы; процентного содержания субпопуляций лимфоцитов, уровня иммуноглобулина E, цитокинов (интерлейкина 4 (ИЛ-4), ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А, фактора некроза опухоли α (ФНО α), ФИММ, GCP-2) в крови пациентов с обострением ХОБЛ в зависимости от их чувствительности к ГКС; продукции ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17А, ИЛ-33, ФИММ, тимического стромального лимфопоэтина

(ТСП), ФНО α , интерферона γ (ИФН γ) мононуклеарными клетками периферической крови, а также ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α альвеолярными макрофагами в ответ на воздействие ГКС; хемотаксиса лимфоцитов и моноцитов крови пациентов с ХОБЛ, снабженных хемокиновыми рецепторами CXCR3 и CCR5, к лигандам этих рецепторов CXCL10 и CCL5 под влиянием ГКС.

Таким образом, по своему содержанию диссертационная работа Кадушкина А.Г. соответствует паспорту специальности 03.01.04 – биохимия, а, учитывая ее клиническую направленность и базовое медицинское образование соискателя, отрасли науки – медицинские науки.

Научный вклад соискателя в разработку научной проблемы с оценкой его значимости

Диссертационная работа Кадушкина А.Г. посвящена решению научной проблемы, состоящей в формировании устойчивости клеток пациентов с ХОБЛ к ГКС. Как известно, при этом заболевании поражаются дыхательные пути и/или альвеолы, что приводит к персистирующему, часто прогрессирующему ограничению воздушного потока. Для ХОБЛ характерна патологическая воспалительная реакция, индуцирующая как механизмы врожденного, так и приобретенного иммунитета. В развитии и поддержании воспалительного процесса принимают участие многочисленные клетки, включая макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, дендритные и эпителиальные клетки.

При лечении пациентов с обострением ХОБЛ часто используются ГКС. У большей их части эти препараты оказывают положительные эффекты, снижают длительность пребывания в стационаре и риск развития рака легких. Однако у части пациентов (до 40%) они недостаточно влияют на воспалительную реакцию, что создает значительные трудности при их лечении.

По результатам выполнения диссертационного исследования впервые установлены прогностические критерии эффективности ответа на ГКС при лечении обострений ХОБЛ. Для повышения их диагностической точности методом пошагового включения предикторов были составлены два математических уравнения, каждое из которых учитывает значения трех лабораторных параметров. Принимая во внимание высокую диагностическую точность (80% и 86,7%, соответственно) разработанных методов, можно заключить, что соискатель внес существенный вклад в решение проблемы стероидной резистентности, заключающейся в установлении группы пациентов со сниженной восприимчивостью к этим препаратам при лечении обострений ХОБЛ.

Автор диссертации предложил и обосновал пути коррекции стероидорезистентности при ХОБЛ. В работе показано, что макролидный антибиотик азитромицин, который используется при лечении обострений ХОБЛ бактериальной природы, обладает выраженной способностью усиливать противовоспалительные эффекты ГКС за счет снижения

продукции провоспалительных медиаторов мононуклеарными клетками крови и субпопуляциями лимфоцитов (Т-хелперами, цитотоксическими Т-лимфоцитами, НК-клетками и НКТ-подобными клетками), а также ингибирования миграции лимфоцитов крови к хемокинам CXCL10 и CCL5.

Принципиально новым научным результатом является разработанный диссертантом путь коррекции стероидрезистентности при ХОБЛ, основанный на совместном использовании ГКС и трициклического антидепрессанта нортриптилина (или амитриптилина, который метаболизируется в нортриптилин). При этом соискатель не только раскрыл влияние комбинации ГКС и нортриптилина на продукцию провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками крови (в том числе субпопуляциями лимфоцитов) и миграцию лимфоцитов пациентов с ХОБЛ к хемокинам CXCL10 и CCL5, но и выявил конкретные молекулярные мишени действия нортриптилина, позволяющие изменить чувствительность клеток к ГКС.

Диссертантом установлена низкая способность ацетилцистеина и умеренная способность теофиллина усиливать противовоспалительное действие ГКС, направленное на подавление секреции провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками крови и внутриклеточную продукцию цитокинов субпопуляциями лимфоцитов. Эти результаты ограничивают их использование в качестве препаратов, модулирующих действие ГКС.

Личное участие автора в различных этапах исследования, изложенного в диссертационной работе, составило от 60% (отбор пациентов и их обследование перед проведением бронхоскопии, последующее выполнение данной процедуры со сбором БАЛЖ) до 100% (подготовка образцов для иммунофенотипирования лимфоцитов и моноцитов и определение клеточных субпопуляций на проточном цитометре). Соискатель самостоятельно выполнил статистическую обработку полученных данных, свел их в таблицы и построил графики, проанализировал и обобщил результаты исследований, а на их основе сформулировал положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

**Конкретные научные результаты (с указанием их новизны
и практической значимости), за которые соискателю может быть
присуждена искомая ученая степень**

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме современной биохимии и медицины, обладает достаточно выраженной научной значимостью и новизной. В ней впервые:

– выявлена возможность использования ФИММ, отношений абсолютных количеств тромбоцитов к лимфоцитам и нейтрофилов к лимфоцитам в качестве прогностических критериев сниженной чувствительности клеток пациентов с обострением ХОБЛ к ГКС, установлены оптимальные пороговые значения ($>2,24$ нг/мл, >116 , $>2,75$ соответственно), диагностическая точность (71,1%, 71,1%, 71,1%),

специфичность (70,4%, 77,8%, 74,1%), чувствительность (72,2%, 61,1%, 66,7%) и площадь под ROC-кривой (0,740, 0,678, 0,731) для этих тестов;

– разработан метод оценки эффективности использования ГКС у пациентов с обострением ХОБЛ, предполагающий применение регрессионного уравнения с подстановкой значений, полученных при исследовании общего анализа крови на гематологическом анализаторе (относительного количества эозинофилов, отношений абсолютных количеств нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам), характеризующийся диагностической точностью 80%, специфичностью 77,8%, чувствительностью 83,3%, площадью под ROC-кривой 0,805;

– создан высокоточный метод прогнозирования эффективности применения ГКС у пациентов с обострением ХОБЛ, состоящий в использовании регрессионного уравнения, включающего уровень ФИММ в плазме крови, который можно определить методом иммуноферментного анализа, значение относительного количества эозинофилов и отношение абсолютных количеств тромбоцитов к лимфоцитам, полученные при проведении общего анализа крови. Этот метод имеет диагностическую точность 86,7%, специфичность 88,9%, чувствительность 83,3%, площадь под ROC-кривой 0,889;

– показано более выраженное замедление перемещения Т-лимфоцитов, НК-клеток, В-лимфоцитов крови пациентов с ХОБЛ, экспрессирующих хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR5, в направлении лигандов этих рецепторов CCL5 и CXCL10 при совместном применении комбинации нортриптилина и будесонида либо комбинации азитромицина и будесонида, чем при использовании только будесонида;

– выявлена индукция перемещения моноцитов крови пациентов с ХОБЛ к хемокинам CCL5 и CXCL10 под влиянием азитромицина и нортриптилина, а также их более быстрая миграция под влиянием нортриптилина в комбинации с будесонидом, чем при раздельном использовании этих препаратов;

– установлено супрессирующее действие сочетания нортриптилина и будесонида (превосходящее ингибирующий эффект одного будесонида) на секрецию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17А, ИЛ-33, ТСЛП, ФИММ мононуклеарными клетками крови, продукцию ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН γ Т-хелперами, цитотоксическими Т-лимфоцитами, НК-клетками и НКТ-подобными клетками крови, синтез ФНО α цитотоксическими Т-лимфоцитами, НК-клетками и НКТ-подобными клетками крови пациентов с ХОБЛ;

– обнаружен ингибирующий эффект комбинации азитромицина и будесонида (превосходящий супрессирующее действие только будесонида) на секрецию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-17А, ИЛ-33, ТСЛП, ФИММ мононуклеарными клетками крови, продукцию ИЛ-4, ИЛ-8 Т-хелперами, цитотоксическими Т-лимфоцитами, НК-клетками и НКТ-подобными

клетками крови, синтез ИФН γ Т-хелперами и НКТ-подобными клетками, ФНО α цитотоксическими Т-лимфоцитами крови пациентов с ХОБЛ;

– выявлено количественное изменение уровня белков, задействованных в реализации эффектов глюкокортикоидов (изоформы глюкокортикоидного рецептора β , гистон деацетилазы 2, ацетилированного лизина гистона H4, фосфорилированного p65 фактора транскрипции NF- κ B, фосфорилированной p38 митоген-активируемой протеинкиназы), под влиянием нортриптилина в сочетании с ГКС.

Материалы диссертационной работы внедрены в образовательный процесс всех медицинских университетов Республики Беларусь, о чем свидетельствуют 6 актов о внедрении, а также в практическое здравоохранение для прогнозирования эффективности ГКС при обострении ХОБЛ, что подтверждается 13 актами о внедрении.

Рекомендации по практическому использованию результатов диссертации

По результатам выполнения диссертационного исследования оформлены и утверждены в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь 2 инструкции по применению (от 30.11.2018 № 135-1118 и от 15.05.2023 № 022-0323), позволяющие сделать прогноз в отношении успешности применения ГКС у пациентов, страдающих от обострения ХОБЛ. Особенностью первой инструкции по применению является использование регрессионного уравнения с подстановкой трех значений – относительного количества эозинофилов, отношений абсолютных количеств нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам. Его достоинством является низкая стоимость (общий анализ крови выполняется всем пациентам, поступающим в стационар), быстрота в получении результата и приемлемая диагностическая эффективность (80%). Вторая инструкция предполагает применение регрессионного уравнения, включающего значения ФИММ, относительного количества эозинофилов, отношений абсолютных количеств тромбоцитов к лимфоцитам, отличается высокой диагностической эффективностью (86,7%), но в тоже время – необходимостью дополнительного определения концентрации ФИММ в образце плазмы крови. На определение значения этого лабораторного параметра методом иммуноферментного анализа требуется время. В связи с этим обстоятельством рекомендуется в первый день пребывания пациента в стационаре назначать ему лечение согласно результатам решения первого регрессионного уравнения, на второй день (после получения результатов измерения концентрации ФИММ) – рассчитывать второе (обладающее большей диагностической эффективностью) и, в случае изменения прогноза эффективности применения ГКС, производить коррекцию лечения.

Обе инструкции по применению внедрены в практическую деятельность ряда учреждений здравоохранения Республики Беларусь: Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Республиканский клинический медицинский центр Управления делами

Президента Республики Беларусь, Гродненскую университетскую клинику, Гродненскую областную клиническую больницу медицинской реабилитации, Городскую клиническую больницу № 2 г. Гродно, Минский областной клинический госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны имени П.М. Машерова, 6-ю городскую клиническую больницу г. Минска, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Брестскую центральную городскую больницу, Брестскую городскую больницу № 1, Гомельскую городскую клиническую больницу № 3.

В тоже время, автором рекомендуется более широкое внедрение и использование инструкций по применению в стационарах Республики Беларусь, оказывающих лечебно-диагностическую помощь пациентам с обострением ХОБЛ.

Результаты инкубации мононуклеарных клеток периферической крови с азитромицином и ГКС, свидетельствующие о способности данного макролидного антибиотика потенцировать противовоспалительные эффекты ГКС, следует учитывать при назначении противовоспалительной и антибактериальной терапии пациентам с обострением ХОБЛ.

Впервые установленное синергетическое действие нортриптилина и будесонида, проявляющееся в усилении подавления синтеза провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови, миграции субпопуляций лимфоцитов крови под влиянием комбинации этих препаратов, послужило основанием для выдачи Евразийской патентной организацией патента на изобретение № 044546 от 31.08.2023. Эти результаты рекомендуется использовать для проведения клинических испытаний нортриптилина либо амитриптилина, который метаболизируется в нортриптин, в качестве препарата, восстанавливающего чувствительность к ГКС, у пациентов с ХОБЛ.

Сведения, касающиеся выявленных прогностических маркеров устойчивости клеток пациентов с ХОБЛ к ГКС, изменения продукции провоспалительных цитокинов под влиянием будесонида, нортриптилина, азитромицина, теофиллина, а также ацетилцистеина внедрены в учебный процесс ряда кафедр Белорусского государственного медицинского университета (биологической химии, клинической фармакологии и 2-ой кафедры внутренних болезней) и кафедр, преподающих биологическую химию, в Гродненском и Гомельском государственных медицинских университетах, а также в Витебском государственном ордена Дружбы народов медицинском университете. Эти данные могут быть также использованы при преподавании в медицинских ВУЗах страны таких учебных дисциплин как «Клиническая лабораторная диагностика», а также «Клиническая иммунология и аллергология».

Замечания по диссертации

В ходе ознакомления с диссертационной работой возник ряд замечаний и предложений:

1. Раздел «Патогенетические аспекты развития ХОБЛ», изложенный в главе диссертации «Аналитический обзор литературы» на страницах 19-50, выглядит излишне объемным и детализированным.

2. В разделах диссертации, посвященных материалам и методам исследования, а также описанию полученных результатов о влиянии лекарственных средств на продукцию цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови, отсутствуют сведения об использованных растворителях для получения нужной концентрации лекарственных средств. Не совсем понятно, могли ли эти растворители повлиять на результаты исследования.

3. В работе на предмет усиления действия кортикостероидов тестируется только азитромицин как представитель макролидов и ацетилцистеин как препарат, обладающий антиоксидантными свойствами. Представляется целесообразным оценить действие других макролидных антибиотиков (эритромицин, кларитромицин, джозамицин) и антиоксидантов (карбоцистеин, эрдостеин, куркумин, ресвератрол) в отношении способности к коррекции стероидорезистентности при ХОБЛ.

Вместе с тем, высказанные замечания имеют рекомендательный характер и не снижают общий высокий научный уровень диссертационной работы и практическую значимость полученных результатов.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Кадушкин А.Г. в 2011 году окончил БГМУ по специальности «Лечебное дело» с присвоением квалификации врача. В 2012 году – магистратуру в БГМУ по специальности «биохимия» с присвоением степени магистра медицинских наук, а в 2015 – аспирантуру этого же университета по специальности 03.01.04 – биохимия с присвоением научной квалификации «Исследователь» в области медицинских наук. В 2015 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия на тему «Особенности лиганд-рецепторных взаимоотношений в популяции лимфоцитов крови и их прогностическая роль у курящих и некурящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких», а в 2019 году постановлением Президиума ВАК Республики Беларусь от 12.06.2019 № 11 (протокол № 11) ему присвоено ученое звание доцента по специальности «Физико-химическая биология».

Соискатель при написании докторской диссертации участвовал в выполнении задания государственной программы научных исследований (ГПНИ) «Медицина и фармация» (2014–2016, № ГР 20142201, в должности научного сотрудника), задания ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки – медицине» (2017–2019, № ГР 20170252, в должности ведущего научного сотрудника), задания в рамках договора с Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований (2017–2019, № ГР

20171158, в качестве научного руководителя) и инициативной научно-исследовательской работы кафедры биологической химии (2018–2022, № ГР 20181624, в должности доцента этой кафедры).

Результаты своих исследований Кадушкин А.Г. представил на многочисленных (23) профильных научных конференциях, проводившихся как в Республике Беларусь, так и за ее пределами. Работы автора диссертации опубликованы в ведущих белорусских и иностранных научных журналах. Всё это свидетельствует о соответствии научной квалификации Кадушкина А.Г. ученой степени доктора медицинских наук, на которую он претендует.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Кадушкина А.Г. «Молекулярные механизмы, прогнозирование и обоснование путей коррекции стероидорезистентности при хронической обструктивной болезни легких» является законченной квалификационной научной работой. По своей актуальности, научной и практической значимости, а также оформлению она соответствует требованиям приказа ВАК Республики Беларусь от 23.04.2018 № 116, установленным к работам, выполненным по специальности 03.01.04 – биохимия (отрасль – медицинские науки), а также требованиям пунктов 20-22, 24-26 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий.

Ученая степень доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия может быть присуждена Кадушкину А.Г. за совокупность новых научных результатов и их внедрение в клиническую практику, а также учебный процесс, а именно за:

– обнаружение неоднородного ответа альвеолярных макрофагов у отдельных пациентов с обострением ХОБЛ на действие глюкокортикостероидов, состоящего в различной степени подавления секреции интерлейкина 6 (ИЛ-6), ИЛ-8 и фактора некроза опухоли α (ФНО α), что позволило выявить стероидорезистентных и стероидочувствительных пациентов с обострением ХОБЛ;

– установление оптимальных пороговых значений, диагностической точности, специфичности и чувствительности определения в крови пациентов с обострением ХОБЛ абсолютного и относительного количества клеток крови и концентрации фактора, ингибирующего миграцию макрофагов, в качестве прогностических критериев эффективности применения глюкокортикостероидов у пациентов с обострением ХОБЛ;

– создание малоинвазивных, но высокочувствительных, методов оценки эффективности использования глюкокортикостероидов у пациентов с обострением ХОБЛ, предполагающих решение регрессионных уравнений с подстановкой значений уровня фактора, ингибирующего миграцию макрофагов, относительного количества эозинофилов, отношений абсолютных количеств нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам;

– разработку и обоснование нового подхода к лечению стероидорезистентных пациентов с ХОБЛ, основанного на совместном применении комбинации лекарственных средств (нортриптилина и глюкокортикостероидов), обладающей более выраженным (чем при использовании только глюкокортикостероидов) противовоспалительным действием, проявляющимся в снижении миграции субпопуляций лимфоцитов, ингибировании секреции провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками крови и внутриклеточной продукции цитокинов и белков, задействованных в реализации эффектов глюкокортикостероидов, субпопуляциями лимфоцитов;

– обоснование целесообразности сочетанного применения азитромицина и глюкокортикостероидов при лечении обострений ХОБЛ вследствие выраженного потенцирующего эффекта этих препаратов, направленного на подавление миграции субпопуляций лимфоцитов и продукции провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками крови и субпопуляциями лимфоцитов;

– обнаружение низкой способности ацетилцистеина и умеренной способности теофиллина усиливать противовоспалительное действие глюкокортикостероидов, что ограничивает их совместное (с глюкокортикостероидами) использование с противовоспалительной целью при лечении ХОБЛ;

– выявление способности ацетилцистеина самостоятельно подавлять воспалительный процесс за счет снижения секреции ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-33 мононуклеарными клетками периферической крови и внутриклеточной продукции ИЛ-4, ИЛ-8 Т-хелперами, цитотоксическими Т-лимфоцитами, НК-клетками и НКТ-подобными клетками крови пациентов с ХОБЛ.

На научном собрании Кадушкин А.Г. представил доклад, содержащий основные результаты диссертационного исследования. Соискателю были заданы вопросы, на которые он дал чёткие, исчерпывающие ответы, что позволяет заключить о том, что он в совершенстве владеет материалом диссертационной работы.

Отзыв составлен по результатам обсуждения устного доклада соискателя, а также проекта отзыва, подготовленного экспертом, и утвержден на совместном научном собрании сотрудников кафедр клинической лабораторной диагностики и иммунологии, биологической химии, микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельберга, фармакологии имени профессора М.В. Кораблёва, нормальной физиологии, патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, отраслевой лаборатории молекулярной медицины ГрГМУ 12.01.2024, протокол № 1, согласно приказу проректора по научной работе ГрГМУ от 29.12.2023 № 580.

Отзыв принят единогласно открытым голосованием членами заседания, имеющими ученую степень (в том числе 5 докторами медицинских наук, 1 доктором биологических наук, 3 кандидатами медицинских наук и 10 кандидатами биологических наук).

Результаты голосования: «за» – 19 человек,
«против» – нет,
«воздержались» – нет.

Оппонирующая организация согласна на размещение отзыва о диссертации на официальном сайте учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» в глобальной компьютерной сети Интернет.

Председатель научного собрания,
заведующий кафедрой микробиологии,
вирусологии и иммунологии
им. С.И. Гельберга ГрГМУ, доктор
медицинских наук, профессор

 В.М. Шейбак

Эксперт,
заведующий кафедрой клинической
лабораторной диагностики и иммунологии
ГрГМУ, доктор медицинских наук, доцент

 С.В. Лелевич

Секретарь научного собрания,
доцент кафедры биологической химии
ГрГМУ, кандидат биологических наук,
доцент

 А.Г. Веницкая

Шейбака В.М.,
Подпись *Лелевича С.В.* заверяю *Виницкой А.Г.*
Старший инспектор по кадрам отдела кадров
учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет»
Е.А.Лесикова
15.07.2024 г.