

## ОТЗЫВ НАУЧНОГО КОНСУЛЬТАНТА

на диссертационную работу докторанта кафедры биологической химии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» Кадушкина Алексея Геннадьевича, представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия

Кадушкин Алексей Геннадьевич под моим руководством в 2015 году успешно 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» (решение Совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» (БГМУ) от 4 декабря 2015 г., протокол № 7). После защиты кандидатской диссертации он активно продолжил исследование, являясь ответственным исполнителем задания 1.2.94 «Изучить популяции лимфоцитов и их белковых лигандов в периферической крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и изыскать маркеры прогнозирования характера течения этого заболевания», реализуемого в рамках Государственной программы научных исследований «Медицина и фармацевтика», подпрограммы «Фундаментальная и прикладная медицина» (2014–2016 гг., № гос. регистрации 20142201).

В 2016 году, приступая к планированию диссертации на соискание ученой степени доктора наук, он подготовил пакет заявочных документов на конкурс научных проектов в рамках Государственной программы научных исследований «Фундаментальные и прикладные науки – медицине», подпрограммы 2 «Диагностика и терапия заболеваний». Проект-задание «Изучить молекулярно-клеточные механизмы развития стероидорезистентности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких для оптимизации их лечения» успешно прошел отбор и получил финансирование для его реализации в 2017–2019 гг. (№ гос. регистрации 20170252). Одновременно он руководил выполнением задания № М17М-102 «Использование полиморфизма генов лимфоцитов периферической крови для разработки подходов к определению риска развития хронической обструктивной болезни легких и прогнозированию течения заболевания» по договору с Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований (№ гос. регистрации 20171158).

Реализация финансируемых НИОКТР и участие в выполнении инициативной НИР кафедры биологической химии БГМУ «Молекулярные механизмы развития, мониторинга течения и лечения заболеваний,



сопровождающихся склерозированием легочной ткани» (2018–2022 гг., № гос. регистрации 20181624) позволили соискателю получить научные результаты, изложенные в его докторской диссертации.

Тема диссертационного исследования «Молекулярные механизмы, прогнозирование и обоснование путей коррекции стероидорезистентности при хронической обструктивной болезни легких» безусловно актуальна и в практическом смысле значима. Колоссальное количество пациентов страдает от этой патологии, и не менее, чем у 33% из них снижена чувствительность к препаратам стероидных гормонов. Это затрудняет лечение обострений заболевания и не позволяет должным образом снизить частоту последующих обострений. К сожалению, именно обострения являются ключевыми событиями в течении ХОБЛ, в ее прогрессировании, снижении качества жизни, определении исхода этого заболевания.

Решение проблемы стероидной резистентности включает три важнейших составляющих: 1) раскрытие молекулярных механизмов, ответственных за чувствительность к глюкокортикостероидным препаратам; 2) прогнозирование эффективности их действия путем определения предикторов, имеющих высокую диагностическую чувствительность и специфичность; 3) изыскание средств, способных повысить эффективность проведения сигнала в клетке от глюкокортикостероидов.

По сути, они и явились своеобразными смысловыми звеньями диссертационной работы Кадушкина А.Г. В частности, в ней раскрываются такие механизмы формирования стероидной устойчивости при ХОБЛ, как связывание глюкокортикостероидов со своими рецепторами, изменение содержания изоформы глюкокортикоидного рецептора  $\beta$  и последующее проведение сигнала внутрь клетки, сопровождающееся фосфорилированием (активацией)  $P_{38}$  митоген-активируемой протеинкиназы, фактора транскрипции  $P_{65}$  NF- $\kappa$ B, ацетилированием лизина гистона  $H_4$ , количественными изменениями продукции цитокинов мононуклеарными клетками крови и альвеолярными макрофагами.

Полученные результаты позволили соискателю показать диагностическую информативность уровня фактора, ингибирующего миграцию макрофагов, в плазме крови, а также концентрации клеток крови для предсказания сниженной восприимчивости к глюкокортикостероидам у пациентов с обострением ХОБЛ. Как выяснилось в ходе выполнения работы, диагностическую эффективность этих параметров можно увеличить. Были созданы два математических уравнения, результат расчета которых позволяет с высокой вероятностью прогнозировать эффективность применения глюкокортикостероидов у пациентов с ХОБЛ. Для расчета первого уравнения, обладающего чувствительностью 83,3% и эффективностью 80,0%, требуются лишь значения форменных элементов крови (относительное количество



эозинофилов, отношение концентрации тромбоцитов к лимфоцитам и отношение концентрации нейтрофилов к лимфоцитам). Его можно использовать во всех учреждениях здравоохранения, поскольку они оборудованы гематологическим анализатором. Второе уравнение включает относительное количество эозинофилов, отношение концентрации тромбоцитов к лимфоцитам и концентрацию в плазме крови фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (измеряется методом иммуноферментного анализа). Привлечение последнего показателя дает возможность определить эффективность предстоящего применения глюкокортикостероидов у пациентов с обострением ХОБЛ с еще большими специфичностью (88,9%) и чувствительностью (83,3%).

Относительно третьей составляющей в преодолении стероидорезистентности автору удалось показать и обосновать выраженную способность нортриптилина и азитромицина повышать восприимчивость к стероидам *in vitro*. Оказалось, что их совместное использование с глюкокортикостероидами угнетает секрецию провоспалительных цитокинов (интерлейкина 4 (ИЛ-4), ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-17А, тимического стромального лимфопоэтина) мононуклеарными клетками крови, подавляет продукцию ИЛ-4 и ИЛ-8 Т-хелперами, цитотоксическими Т-лимфоцитами, НК и НКТ-подобными клетками крови, снижает направленную миграцию Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, НК клеток и В-лимфоцитов крови к хемокинам CCL5 и CXCL10. Мишенью нортриптилина, как показали исследования Кадушкина А.Г., являются ключевые звенья проведения сигнала в клетку и в клетке от глюкокортикостероидов. К ним относятся гистон деацетилаза 2, ацетилированный лизин гистона H<sub>4</sub>, P<sub>38</sub> митоген-активируемая протеинкиназа, фактор транскрипции P<sub>65</sub> NF-κB, глюкокортикоидный рецептор β, фактор, ингибирующий миграцию макрофагов.

Полученные соискателем результаты опубликованы в престижных белорусских и зарубежных научных изданиях, представлены на многочисленных конференциях в нашей стране и за ее пределами. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 2 инструкции по применению, что свидетельствует о практической значимости работы, а Евразийской патентной организацией выдан патент на изобретение, подтверждающий мировую новизну научных результатов.

За время подготовки докторской диссертации Кадушкин А.Г. вырос не только как ученый, но и как преподаватель дисциплины «Биологическая химия», получив в 2019 году ученое звание доцента, состоялся как педагогический работник. С 2018 года он работает в должности заместителя декана лечебного факультета, курирует студентов 3 и 4 курса. В 2018 году являлся заместителем ответственного секретаря, а в 2019–2021 годах – ответственным секретарем приемной комиссии БГМУ, с 2022 года – секретарь



университетской комиссии по скидкам со сформированной стоимости обучения, с 9 января 2023 года – ученый секретарь совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при БГМУ. Его незаурядная научная, педагогическая и общественная активность была по достоинству оценена. В 2019 году он получал стипендию Президента Республики Беларусь талантливым молодым ученым (распоряжение Президента Республики Беларусь от 22 декабря 2018 г. № 253рп), в 2023 году – ежемесячную стипендию ученым университета, достигшим в предыдущем календарном году лучших результатов в научной и научно-технической деятельности (приказ ректора БГМУ от 31.10.2022 № 912). В 2020 году за значительный личный вклад в развитие и совершенствование системы здравоохранения удостоен благодарности Министра здравоохранения Республики Беларусь, а в 2021 году за добросовестную работу в области образования и науки, успешное, образцовое исполнение служебных обязанностей – благодарности председателя Совета Республики Национального собрания Республики Беларусь Н.И. Качановой.

Кадушкин А.Г. неустанно, с настойчивостью, присущей увлеченным людям, занимается научной работой. Заканчивая работу над докторской диссертацией, он приступил к выполнению двух НИР: в качестве ответственного исполнителя задания М23РНФ-021 «Роль триады цитокинов (IL-25, IL-33, TSLP) в патогенезе аллергического ринита и резистентности к глюкокортикостероидам» в рамках совместного проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Российского научного фонда «БРФФИ–РНФ-2023» и научного руководителя задания М23КИТГ-002 «Изучить механизмы развития фиброза легких, ассоциированного с загрязнением атмосферного воздуха» в рамках совместного Белорусско-китайского научно-технического проекта «ГКНТ–Китай-2023».

Полагаю, что диссертация Кадушкина А.Г. полностью соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия, а сам соискатель заслуживает присвоения этой ученой степени за:

– разработку многофакторных математических моделей, включающих отношения форменных элементов крови (тромбоцитов к лимфоцитам и нейтрофилов к лимфоцитам), относительное количество эозинофилов, уровень фактора, ингибирующего миграцию макрофагов, в плазме крови, обоснование целесообразности их использования для прогнозирования эффективности глюкокортикостероидов у пациентов с обострением ХОБЛ и внедрение их в работу 11 специализированных отделений лечебных учреждений Республики Беларусь;



– раскрытие способности глюкокортикостероидов в присутствии нортриптилина эффективно изменять наработку молекул-участников формирования стероидорезистентности (глюкокортикоидного рецептора  $\beta$ , ацетилированного лизина гистона  $H_4$ , гистон деацетилазы 2, фосфорилированной  $P_{38}$  митоген-активируемой протеинкиназы, фосфорилированного  $P_{65}$  ядерного фактора NF- $\kappa$ B) в Т-хелперах, цитотоксических Т-лимфоцитах, НК и НКТ-подобных клетках крови пациентов с ХОБЛ, тем самым повышая их чувствительность к стероидам;

– выявленную способность азитромицина и нортриптилина снижать продукцию ИЛ-4 и ИЛ-8 в НК и НКТ-подобных клетках, Т-хелперах, цитотоксических Т-лимфоцитах крови, и подавлять секрецию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-17А, тимического стромального лимфопоэтина в мононуклеарных клетках крови у пациентов с ХОБЛ, устойчивых к действию глюкокортикостероидов;

– обнаружение значительно более выраженного снижения хемотаксиса Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, НК клеток и В-лимфоцитов крови пациентов с ХОБЛ к CXCL10 и CCL5 в присутствии нортриптилина и азитромицина в сочетании с глюкокортикостероидами;

– и в целом, суммируя вышесказанное, за инновационное развитие актуального научного направления, выражающегося в обосновании целесообразности использования нортриптилина (амитриптилина) и азитромицина совместно с глюкокортикостероидами у пациентов с ХОБЛ, имеющих высокую вероятность устойчивости к стероидной терапии.

Заведующий кафедрой  
биологической химии  
учреждения образования  
«Белорусский государственный  
медицинский университет»,  
доктор медицинских наук,  
профессор

А.Д. Таганович

