

Отзыв

на автореферат диссертационной работы 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

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой одну из основных проблем общественного здравоохранения людей в возрасте 40 лет и старше. Заболеваемость ХОБЛ увеличивается с возрастом, а пик заболеваемости приходится на возраст 65 лет – 74 года. Это заболевание (по данным ВОЗ, 2020 г.), является 3-й по частоте причиной смерти, на него приходится примерно 6 % общего числа фатальных исходов.

Основу медикаментозной терапии ХОБЛ при стабильном течении составляет применение длительно действующих ингаляционных бронхолитических препаратов (β_2 - агонистов адренорецепторов и антихолинергических препаратов) в виде монопрепаратов и комбинаций. При тяжелом течении заболевания, сопровождающемся развитием частых (более 2) и/или тяжелых (приводящих к госпитализации) обострений, к бронхолитическим препаратам принято добавлять ингаляционные глюкокортикостероиды (ГК). Вместе с тем системные формы ГК назначают при обострениях ХОБЛ. Оценка эффективности проводимой терапии препаратами из группы ГК позволила установить различный характер ответа у отдельных пациентов – результаты лечения части из них были неудовлетворительными. В связи с этим диссертационная работа Кадушкина А.Г., в которой он изучает механизмы развития сниженного ответа на ГК, представляется серьезным вкладом в обоснование предикторов такого ответа у пациентов с обострением ХОБЛ, формирующим новые подходы к усилению действия ГК, что, безусловно, является актуальной и своевременной научно-практической задачей здравоохранения.

Научная новизна исследования, выполненного А.Г. Кадушкиным, многогранна. Соискатель проанализировал концентрацию в плазме крови широкого спектра цитокинов (интерлейкинов -4, -6, -8, -17А, фактора некроза опухоли-альфа - ФНО-альфа и фактора, ингибирующего миграцию макрофагов - ФИММ), хемокина GCP-2, иммуноглобулина E, гормонов (прогестерона, кортизола), абсолютного и относительного количества клеток периферической крови, процентного содержания

субпопуляций лимфоцитов у чувствительных и резистентных к стероидной терапии пациентов и впервые выявил различия в концентрации клеток крови (лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, тромбоцитов), ФИММ, показателя соотношений тромбоцитов/лимфоцитов и нейтрофилов/лимфоцитов.

Соискатель оценил экспрессию на поверхности Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, НК-клеток, НКТ-подобных клеток крови и легких пациентов с ХОБЛ и двух групп сравнения (курящих и некурящих без патологии бронхолегочной системы) хемокиновых рецепторов CCR5, CCR6, CCR7, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6. Впервые установлено, что при ХОБЛ наблюдается повышение экспрессии рецепторов CCR5 и CXCR3 на поверхности всех основных субпопуляций лимфоцитов. В дальнейшем эти данные позволили обосновать выбор хемокинов для индукции хемотаксиса лимфоцитов и моноцитов крови и в результате получить новые данные о сниженном движении субпопуляций лимфоцитов и усиленном перемещении моноцитов крови к CXCL10 (лиганд рецептора CXCR3) и CCL5 (лиганд рецептора CCR5) под действием нортриптилина (лекарственного средства, отнесенного к группе трициклических антидепрессантов) и будесонида (группа ГК).

В диссертации также исследовано влияние будесонида, нортриптилина, азитромицина (лекарственного средства из группы макролидных антибиотиков), ацетилцистеина (муколитического лекарственного средства) на выработку цитокинов (интерлейкинов -4, -5, -8, -13, -17A, -33, ФИММ, тимического стромального лимфопоэтина) мононуклеарными клетками крови и синтез внутри Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, НК-клеток, НКТ-подобных клеток интерлейкинов -4, -8, ФНО-альфа, интерферона-гамма. Установлено, что нортриптилин способен потенцировать действие ГК и существенно ингибировать синтез этих провоспалительных белков в клетках пациентов с ХОБЛ. Кроме того, соискатель оценил влияние *in vitro* нортриптилина и его комплекса с будесонидом на экспрессию белков, которые имеют значение в снижении чувствительности к ГК (ГК-рецептор β , p38 митоген-активируемая протеинкиназа, белок p65 ядерного фактора κ B, гистон-деацетилаза 2) и впервые выявил, что нортриптилин через изменение их экспрессии восстанавливает чувствительность клеток к ГК.

Использованные современные методы исследования (культуральные, иммуноферментные, цитометрические) и оборудование (проточный цитометр Navios, гематологический анализатор Sysmex 5000i, спектрофотометр StatFax 3200), а также статистическая обработка данных, проведенная соискателем, свидетельствуют о достоверности результатов диссертационного исследования.

Выводы диссертации, представленные в разделе «Заключение», основаны на достаточном количестве проведенных экспериментов, логичном анализе полученных результатов, их обобщении.

Научные результаты были широко обсуждены на научно-практических конференциях, конгрессах и других мероприятиях подобного уровня, представлены в 45 научных публикациях, в том числе в журналах и сборниках, рекомендованных ВАК – 24 статьи.

Заключение

Актуальность темы, высокий методический уровень, научная новизна и практическая значимость исследования свидетельствуют о том, что диссертационная работа А.Г. Кадушкина «Молекулярные механизмы, прогнозирование и обоснование путей коррекции стероидорезистентности при хронической обструктивной болезни легких» соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к докторским диссертациям, а соискатель А.Г. Кадушкин заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Согласен на размещение данного отзыва на автореферат диссертации на сайте учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Заведующий Отделом витаминологии и нутрицевтики
ГП «Институт биохимии биологически
активных соединений НАН Беларуси»,
член-корреспондент НАН Беларуси, профессор,
доктор биологических наук

А.Г. Мойсеёнок

Личное подписание

уполномоченный

старший инспектор по кадрам



А.Г. Мойсеёнок

Будейко

Отзыв

на автореферат 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

Значительной проблемой лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) является отсутствие на фармацевтическом рынке лекарственных средств, способных снижать частоту обострений этого заболевания и приостанавливать непрерывное снижение функции легких. Препараты из группы глюкокортикоидов, которые могли бы предотвратить развитие обострений в силу характерного противовоспалительного действия, оказались не способны справиться с этой задачей, что связано с низкой восприимчивостью клеток к этим лекарственным средствам при ХОБЛ. Такая ослабленная восприимчивость к стероидам развивается в ответ на окислительный стресс, индуцированный курением табака, вдыханием продуктов сжигания биоорганического топлива или промышленных выбросов.

В диссертационной работе А.Г. Кадушкин дал комплексную оценку молекулярным механизмам развития невосприимчивости к кортикостероидам, что позволило решить важную проблему прогнозирования эффективности клинического применения этих препаратов у пациентов с обострением ХОБЛ. Соискатель разработал 2 инструкции по применению, которые были утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь (от 30.11.2018 № 135-1118 и от 15.05.2023 № 022-0323) и позволяют сделать прогноз в отношении чувствительности пациентов, страдающих обострением ХОБЛ, к глюкокортикоидам как на основе параметров общего анализа крови, так и с привлечением результатов измерения цитокина MIF в плазме крови.

Еще одним действительно важным результатом, полученным диссертантом, стало обнаружение способности макролидного антибиотика азитромицина и антидепрессанта нортриптилина модулировать синтез провоспалительных медиаторов мононуклеарными клетками крови, в частности Т-хелперами, цитотоксическими Т-лимфоцитами, естественными киллерами и НКТ-подобными клетками, и замедлять миграцию лимфоцитов крови, экспрессирующих хемокиновые рецепторы CCR5 и CXCR3, к хемокинам CCL5 и CXCL10. Это позволяет надеяться, что эти препараты станут ощутимым подспорьем для врачей, оказывающих помощь пациентам с ХОБЛ, и позволят улучшить результаты лечения. Важно отметить, что

соискатель не остановился на этих находках, но также сумел раскрыть молекулярные механизмы действия нортриптилина, направленные на повышение стероидной чувствительности. Так, он показал, что нортриптилин способен влиять на синтез глюкокортикоидного рецептора β , активность (за счет фосфорилирования) Р38 МАП-киназы и фактора транскрипции Р65 NF- κ B. Научную новизну результатов исследования с нортриптилином подтверждает патент на изобретение № 044546, выданный 31.08.2023 Евразийской патентной организацией.

Таким образом, диссертационная работа Кадушкина Алексея Геннадьевича «Молекулярные механизмы, прогнозирование и обоснование путей коррекции стероидорезистентности при хронической обструктивной болезни легких» является актуальным исследованием, обладающим научной новизной и научно-практической значимостью. Диссертационное исследование отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, а его автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Выражаю свое согласие на размещение отзыва на сайте учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Рецензент,
проректор по учебной работе
учреждения образования «Витебский
государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
д.б.н., профессор

Н.Ю. Коневалова

04.01.2024

Личную подпись

Коневаловой Н.Ю.

ЗАВЕРЯЮ

Старший инспектор



А.М. Коровкина

Отзыв
на автореферат 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

Диссертация Кадушкина Алексея Геннадьевича посвящена концептуальному развитию актуального научного направления – поиску подходов к преодолению сниженной чувствительности клеток к препаратам стероидных гормонов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. По результатам высокотехнологичных трудоемких экспериментов диссертант сумел обосновать возможность применения (после проведения клинических испытаний) трициклического антидепрессанта нортриптилина (либо amitриптилина, который метаболизируется в нортриптилин) и макролидного антибиотика азитромицина с новыми свойствами, не указанными в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, состоящими в потенцировании противовоспалительных эффектов глюкокортикоидов. В своей докторской диссертации соискатель также решил актуальную проблему определения вероятности сниженной эффективности глюкокортикоидов при их назначении пациентам, страдающим обострением хронической обструктивной болезни легких, создав 2 математических уравнения, содержащих значения простых тестов общего анализа крови и концентрацию цитокина MIF, имеющего патогенетическое значение в развитии стероидной устойчивости. Вышеизложенное соответствует требованиям пункта 21 ПОЛОЖЕНИЯ о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (далее – ПОЛОЖЕНИЕ), утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190).

Результаты диссертационного исследования получены на достаточном клиническом и биологическом материале – обследованы 196 пациентов с ХОБЛ, 48 курильщиков и 40 некурящих людей без бронхолегочной патологии, у которых забиралась периферическая кровь и бронхоальвеолярная лаважная жидкость. Для количественной оценки цитокинов, гормонов, иммуноглобулина E использовался метод иммуноферментного анализа. Для определения доли клеток, экспрессирующих рецепторы, цитокины и другие белки, применялся метод проточной цитометрии. Этот же метод использовался для подсчета количества клеток, мигрировавших к хемокинам. Статистическая обработка полученных данных выполнена современными методами статистического анализа на основе параметрических и непараметрических критериев.

Выводы полностью отражают основные положения диссертации, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам. Результаты исследований, полученные автором, заслуживают внимания врачей-пульмонологов, клеточных биологов, врачей лабораторной диагностики.

Соискатель ученой степени имеет 24 статьи в научных изданиях, соответствующих пункту 19 ПОЛОЖЕНИЯ, в том числе 16 из них были опубликованы в иностранных научных изданиях. Результаты научных исследований были представлены Кадушкиным А.Г. на 23 научных и научно-практических

конференциях, конгрессах, школах-семинарах, научных сессиях университетского, республиканского и международного уровня.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата диссертации нет.

Докторская диссертация, краткое содержание которой изложено в представленном автореферате, может быть рассмотрена как завершённый научно-квалификационный труд, который выполнен при научном консультировании заведующего кафедрой биологической химии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (далее – БГМУ), доктора медицинских наук, профессора Тагановича Анатолия Дмитриевича. Считаю, что по совокупности полученных результатов, их новизне, теоретической и практической значимости диссертационной работы Кадушкин А.Г. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Разрешаю разместить отзыв на автореферат диссертации на сайте БГМУ.

Заместитель директора по научной и инновационной работе ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси» -
начальник НПЦ «ХимФармСинтез»,
член-корреспондент НАН Беларуси,
доктор химических наук, профессор



Е.Н. Калиниченко

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

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

Докторская диссертация Кадушкина А.Г. является самостоятельной научно-исследовательской работой, которая выполнена на актуальную тему и посвящена изучению молекулярных механизмов стероидорезистентности, возникающей под влиянием окислительного стресса при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), прогнозированию этого состояния и его коррекции *in vitro*.

Основными итогами этой работы можно назвать: концептуальное обоснование нового научного направления в лечении ХОБЛ, основанного на совместном применении нортриптилина и глюкокортикоидов, способном потенцировать противовоспалительное действие стероидов (путем доказательства снижения выработки провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками крови и ингибирования хемотаксиса субпопуляций лимфоцитов крови); создание математической системы прогноза с использованием регрессионных уравнений, позволяющей с чувствительностью 83,3% и специфичностью 77,8% - 88,9%, рассчитать успешность применения системных глюкокортикоидов в комплексном лечении пациентов с обострением ХОБЛ.

Диссертационная работа является примером рационального сочетания фундаментальных и прикладных исследований, имеет не только научную новизну, но и практическое значение.

Достоверность полученных результатов диссертационного исследования обеспечена использованием современного оборудования и методов проведения исследований (проточная цитометрия, иммуноферментный анализ, культуральные исследования, постановка хемотаксиса, спирометрия, бронхоскопия, методы статистической обработки данных).

Автореферат написан понятным литературным языком, читается легко и с интересом. Замечаний к оформлению и содержанию автореферата нет.

Цель и задачи, поставленные в диссертации решены, что отражено в выводах и практических рекомендациях, а результаты исследования достаточно полно представлены в 45 печатных работах, в том числе в 24

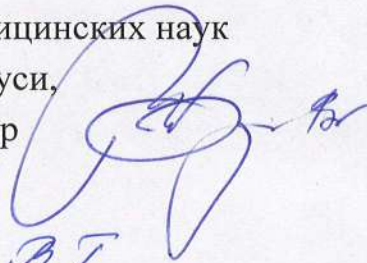
статьях в рецензируемых научных журналах и сборнике научных трудов, рекомендованных ВАК для опубликования результатов кандидатских и докторских диссертационных исследований. Наличие Евразийского патента на изобретение и 2 инструкций по применению, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь, подтверждают высокую научную и практическую значимость исследования.

Полученные автором результаты исследования могут быть использованы в практическом здравоохранении врачами-пульмонологами, врачами-терапевтами, врачами лабораторной диагностики, иными врачами-специалистами, при оказании медицинской помощи пациентам, страдающим хронической обструктивной болезнью легких, а также в учебном процессе учреждений, обеспечивающих получение высшего медицинского образования, при преподавании биохимии, внутренних болезней (пульмонологии), лабораторной диагностики, фармакологии и клинической фармакологии.

Заключение: диссертационная работа Кадушкина Алексея Геннадьевича «Молекулярные механизмы, прогнозирование и обоснование путей коррекции стероидорезистентности при хронической обструктивной болезни легких» является завершенным квалификационным научным трудом, который в полной мере отвечает всем требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия, а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени.

Согласен на размещение отзыва на автореферат диссертации на сайте <https://www.bsmu.by/>.

Академик-секретарь Отделения медицинских наук
Национальной академии наук Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор



В.Г. Богдан

Личную подпись Богдана В.Г.
(фамилия, инициалы)
удостоверяю: Александрова
начальник Главного
управления кадровой политики
аппарата НАН Беларуси
(подпись) Александрова
(инициалы, фамилия)



Отзыв

на автореферат 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

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин заболеваемости и смертности в Республике Беларусь и в мире. Распространенность ХОБЛ II–IV степени тяжести у лиц старше 40 лет достигает 10,1 %, в том числе среди мужчин – 11,8 %, среди женщин – 8,5 %. Ключевыми событиями в течении ХОБЛ признаются обострения, поскольку они приводят к прогрессированию симптомов, ухудшению функции легких, снижению переносимости физической нагрузки и в итоге способствуют росту летальности. Развитие обострений сопровождается усилением воспалительной реакции, в связи с чем терапия обострений ХОБЛ включает глюкокортикостероиды (ГКС), препараты с противовоспалительным действием. Однако у части пациентов с ХОБЛ использование ГКС-терапии сопровождается лишь незначительным улучшением в состоянии здоровья. Как следствие, затягиваются сроки стационарного лечения, отдельные пациенты попадают в реанимационное отделение. В этой связи предпринятое соискателем исследование, направленное на поиск критериев сниженной чувствительности к ГКС и подбор препаратов, повышающих эффективность ГКС, является актуальным и чрезвычайно нужным для клинической медицины.

В диссертационной работе соискатель провел глубокий анализ механизмов развития стероидорезистентности при ХОБЛ: сопоставил степень связывания ГКС со своими рецепторами у пациентов с ХОБЛ и двух групп сравнения (курящих и некурящих людей), затронул проведение гормонального сигнала внутрь клетки с оценкой фосфорилирования (активации) белка р65 фактора транскрипции NF-κB и р38 митоген-активируемой протеинкиназы, ацетилирования лизина гистона H4 и его деацетилирования с участием гистон деацетилазы 2. Исследование этих механизмов в совокупности с оценкой синтеза цитокинов клетками крови и миграции лимфоцитов позволило автору диссертации установить способность антидепрессанта нортриптилина прерывать развитие стероидной устойчивости и, таким образом, усиливать действие ГКС. Соискатель также показал ограниченную (в разной мере) способность ацетилцистеина и теофиллина потенцировать действие ГКС в отношении супрессии выработки цитокинов мононуклеарными клетками крови, что, таким образом, отвергает (в случае с ацетилцистеином) и подвергает сомнению (в случае с теофиллином) возможность их использования для повышения ответа на ГКС.

Для определения «целевой» группы стероидорезистентных пациентов с ХОБЛ – тех, кому показано составление индивидуальной схемы терапии, – автором предложены способы прогнозирования, основанные на расчете математических уравнений. Хочется отметить простоту и в то же время приемлемую диагностическую эффективность (80,0%) первого регрессионного уравнения, построенного исключительно на рутинных тестах общего анализа. Второе уравнение – более сложное в исполнении, но в то же время более эффективное (86,7%), чем первое – предполагает дополнительно к определению концентрации клеток крови измерение уровня в плазме крови цитокина MIF. Оба уравнения оформлены в виде инструкций по применению Министерства здравоохранения (№ 135-1118 от 30 ноября 2018 г. и № 022-0323 от 15 мая 2023 г.) и внедрены в работу 11 учреждений здравоохранения.


Автореферат в полной мере позволяет сформировать представление о проведенном исследовании. Результаты работы опубликованы в полном объеме, доложены и обсуждены на внутривузовских, республиканских и международных конференциях.

Таким образом, изучение автореферата диссертации «Молекулярные механизмы, прогнозирование и обоснование путей коррекции стероидорезистентности при хронической обструктивной болезни легких» позволяет оценить ее как законченное научное исследование, которое соответствует специальности 03.01.04 – биохимия, отрасли – медицинские науки, а ее автор Кадушкин Алексей Геннадьевич заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Не возражаю против того, чтобы отзыв разместили в интернете на сайте учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Главный научный сотрудник лаборатории
клинической и экспериментальной
микробиологии ГУ «РНПЦ эпидемиологии и
микробиологии», академик НАН Беларуси,
иностранный член РАМН,
доктор медицинских наук, профессор

 Л.П. Титов


Удостоверяю
Заведующий кадрово-правовым
сектором Стариковский



Отзыв на автореферат диссертации Кадушкина Алексея Геннадьевича
«МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ОБОСНОВАНИЕ
ПУТЕЙ КОРРЕКЦИИ СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ», представленной на соискание ученой
степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия

Актуальность темы диссертации не вызывает сомнений. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), которой страдают по подсчетам экспертов до 400 млн. человек во всем мире, к сожалению, не излечима. Главной целью лечения этого заболевания является снижение тяжести его симптомов, предупреждение и лечение обострений. Поскольку для ХОБЛ характерна как системная, так и локальная (в легких) хроническая воспалительная реакция, при лечении этого заболевания используются кортикостероиды (КС), противовоспалительные гормональные средства. Однако они неэффективны у значительного числа пациентов с ХОБЛ, что связано с формированием стероидной устойчивости в ответ на воздействие окислительного стресса.

При анализе текста автореферата диссертации обращают на себя внимание два аспекта проведенного исследования. Во-первых, это глубокое понимание автором патогенетических основ развития ХОБЛ, молекулярных механизмов развития стероидорезистентности, что привело к грамотному планированию экспериментов и их безукоризненной реализации.

Во вторую очередь, это выраженный практико-ориентированный характер полученных данных. Разработаны и проверены на пригодность использования 2 способа прогнозирования эффективности назначения КС при обострении ХОБЛ (утверждены в виде инструкций по применению № 135-1118 от 30.11.2018 и № 022-0323 от 15.05.2023). Оба способа внедрены и используются в настоящее время в 11 учреждениях здравоохранения нашей страны, что подтверждено 13 актами о внедрении. В экспериментах *in vitro* обоснована способность нортриптилина и азитромицина повышать стероидочувствительность клеток крови пациентов с ХОБЛ. При этом возможность использования нортриптилина для коррекции стероидной резистентности была запатентована в Евразийской патентной организации (№ патента 044546, дата выдачи 31.08.2023). Кроме того, результаты исследований, проведенных соискателем, используются для подготовки обучающихся медицинских университетов (оформлены 6 актов о внедрении).

Текст автореферата позволяет говорить о соответствии содержания диссертации Кадушкина А.Г. заявленной специальности, высокой степени опубликованности и апробации полученных результатов. Анализ представленной к защите работы свидетельствует о том, что ее автор достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Я даю согласие на размещение отзыва на автореферат докторской диссертации в глобальной компьютерной сети интернет.

Главный врач государственного учреждения
«Республиканский клинический
медицинский центр» Управления делами
Президента Республики Беларусь,
д.м.н., профессор

подпись _____
удостоверяю _____
начальник отдела кадров и
делопроизводства _____

И.С. Абельская

Отзыв

на автореферат диссертации

«Молекулярные механизмы, прогнозирование и обоснование путей коррекции стероидорезистентности при хронической обструктивной болезни легких», представленной Кадушкиным Алексеем Геннадьевичем на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия

Диссертация Кадушкина А.Г. посвящена решению проблемы стероидорезистентности при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Препараты из группы глюкокортикостероидов (ГКС), известные своими противовоспалительными свойствами, широко используются для лечения ХОБЛ. Они проникают в цитоплазму клетки-мишени и там связываются со своими рецепторами, образуя гормон-рецепторный комплекс. Такой комплекс перемещается в ядро клетки, где индуцирует транскрипцию генов, кодирующих противовоспалительные белки, путем связывания с глюкокортикоид-респонсивными элементами ДНК в промоторной области гена, либо подавляет активность факторов транскрипции NF-κB и AP-1. В результате замедляется образование провоспалительных белков и пептидов (цитокинов, хемокинов, факторов роста, ферментов). Однако эффективность ГКС при лечении ХОБЛ ограничена у части пациентов. Поэтому выяснение индивидуальной чувствительности к этим препаратам у пациентов с ХОБЛ и поиск путей повышения стероидной восприимчивости приобретает первостепенный характер. Решение данной проблемы позволит адекватно выбрать тактику ведения и лечения пациентов.

Исходя из информации, представленной в автореферате, можно заключить, что соискатель сумел выявить критерии определения сниженной восприимчивости к препаратам из группы ГКС при лечении обострения ХОБЛ. Сконструированы 2 формулы, для решения которых требуется подстановка 3 параметров: относительного количества эозинофилов крови, отношения абсолютных количеств тромбоцитов к лимфоцитам и одного специфичного для каждой формулы – отношения абсолютных количеств нейтрофилов к лимфоцитам либо содержания в плазме крови фактора MIF. Возникает логичный вопрос о том, для чего предложено сразу две формулы, когда вторая из них превосходит первую по диагностической эффективности (86,7% против 80,0%) и специфичности (88,9% против 77,8%)? Ответ на этот вопрос содержится на странице 32 автореферата в разделе «Рекомендации по

практическому использованию результатов», где обосновывается применения первой формулы (которую можно рассчитать на основании параметров общего анализа крови) сразу после поступления пациента в стационар, а второй формулы (более эффективной, но требующей проведения иммуноферментного анализа) – на следующий день после госпитализации пациента. И в дальнейшем, если произойдет переоценка эффективности действия ГКС – рекомендуется произвести соответствующую коррекцию терапии. Вышеизложенное свидетельствует о том, что диссертант предусмотрел даже такой малозначимый, на первый взгляд, нюанс, как возможности лабораторной службы учреждения здравоохранения.

В автореферате также уделяется большое внимание оценке действия 4 лекарственных средств (муколитического средства с выраженными антиоксидантными свойствами ацетилцистеина, макролидного антибиотика азитромицина, трициклического антидепрессанта нортриптилина и неселективного ингибитора фосфодиэстеразы теофиллина) в отношении секреции провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками крови и внутриклеточной продукции цитокинов субпопуляциями лимфоцитов крови пациентов с ХОБЛ. Анализируется движение лимфоцитов и моноцитов крови пациентов с ХОБЛ в направлении хемокинов, вовлеченных в развитие и поддержание воспалительной реакции при этом заболевании, под воздействием нортриптилина, азитромицина и их сочетания с ГКС. Более того, исследуется влияние нортриптилина на формирование фонда белков, имеющих значение в развитии стероидной устойчивости при ХОБЛ. Результатом таких исследований *in vitro* стало обоснование возможности использования нортриптилина и азитромицина для повышения восприимчивости к стероидам при лечении ХОБЛ.

В целом работа Кадушкина А.Г. представляет собой серьезный научный труд. Она выполнена на обширном экспериментальном материале, с использованием современных научных методов. Полученные результаты хорошо обоснованы, имеют теоретическое и практическое значение. Их новизна бесспорна. Считаю, что задачи, обозначенные соискателем для достижения поставленной цели, выполнены, а положения, выносимые на защиту, – доказаны.

Результаты исследования изложены в многочисленных публикациях, в том числе в иностранных изданиях, обсуждены на научных конференциях.

Текст автореферата написан хорошим научным языком, четко и логично, содержит нужную информацию и понятные таблицы.

Можно резюмировать, что диссертация Кадушкина Алексея Геннадьевича «Молекулярные механизмы, прогнозирование и обоснование путей коррекции стероидорезистентности при хронической обструктивной болезни легких» вносит существенный вклад в развитие медицинской науки, а ее автор имеет все основания претендовать на присуждение ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Согласна с размещением отзыва в глобальной сети интернет.

Заместитель директора по научной работе
ГУ «Республиканский научно-практический
центр пульмонологии и фтизиатрии»,
д.м.н., профессор

Е.М. Скрягина

**ЛИЧНУЮ ПОДПИСЬ
УДОСТОВЕРЯЮ**

Е. М. Скрягина

Веруנית
но кадрам

Місц. А. І. Савічыч

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

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

Диссертация Кадушкина А.Г. посвящена актуальной проблеме – сниженной чувствительности клеток пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) к глюкокортикостероидам. Такое состояние имеет место у каждого третьего пациента с ХОБЛ. При этом на сегодняшний день отсутствуют четкие рекомендации по назначению системных форм глюкокортикостероидов такой категории пациентов в период обострения заболевания.

В автореферате диссертации представлены сведения о поиске предикторов сниженного ответа на глюкокортикостероиды путем инкубации альвеолярных макрофагов пациентов с обострением ХОБЛ с дексаметазоном и последующего определения секреции интерлейкина 8. Автор установил, что у резистентных к стероидной терапии пациентов наблюдается снижение относительного количества эозинофилов крови, повышение отношений абсолютных количеств нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам, концентрации фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF – macrophage migration inhibitory factor), в плазме крови. Эти параметры при включении в регрессионное уравнение способны повысить эффективность прогнозирования до 80,0% (если использовать только рутинные тесты общего анализа крови) и даже до 86,7% (если к ним добавить определение MIF).

Предложенные математические модели были оформлены в виде инструкций по применению Министерства здравоохранения Республики

Беларусь и внедрены в работу 11 учреждений здравоохранения этой страны.

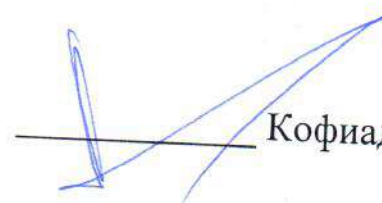
Кадушкин А.Г. в своей работе также изучал секрецию цитокинов интерлейкина 4 (IL-4), IL-5, IL-8, IL-13, IL-17A, IL-33, тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), MIF мононуклеарами периферической крови и внутриклеточную продукцию медиаторов IL-4, IL-8, фактора некроза опухоли α (TNF α), интерферона γ (IFN γ) субпопуляциями лимфоцитов крови (CD45+CD3+CD4+, CD45+CD3+CD8+, CD45+CD3-CD56+, CD45+CD3+CD56+) под воздействием четырёх известных лекарственных средств (ацетилцистеина, нортриптилина, азитромицина и теофиллина) по отдельности и вместе с глюкокортикостероидом будесонидом. Показана способность каждого из препаратов самостоятельно подавлять продукцию цитокинов, а также выраженная способность нортриптилина и азитромицина усиливать ингибирующее влияние глюкокортикостероидов на продукцию цитокинов. В дальнейшем диссертант установил, что нортриптилин и азитромицин вместе с будесонидом более действенно, чем один будесонид, подавляют перемещение клеток с набором молекул CD45+CD3+CD4+, CD45+CD3+CD8+, CD45+CD3-CD56+, CD45+CD19+ в направлении хемокинов CCL5 и CXCL10. Полученные соискателем результаты позволяют инициировать проведение клинических испытаний применения нортриптилина с новым показанием – в качестве лекарственного средства, повышающего противовоспалительные эффекты глюкокортикостероидов.

В целом анализ автореферата показал, что диссертация Кадушкина Алексея Геннадьевича «Молекулярные механизмы, прогнозирование и обоснование путей коррекции стероидорезистентности при хронической обструктивной болезни легких» является самостоятельно выполненной законченной квалификационной научной работой. По актуальности темы, научной новизне, научной, практической, экономической и социальной значимости диссертационная работа отвечает требованиям к

докторским диссертациям, установленным ВАК Республики Беларусь, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Выражаю свое согласие на размещение отзыва на сайте учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Рецензент, заведующий лабораторией молекулярной иммуногенетики ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.б.н.


Кофиади И.А.

Подпись *Кофиади И.А.*
ЗАВЕРЯЮ
Учёный секретарь ФГБУ
«ГНЦ Институт иммунологии»
ФМБА России
Власова И.А.
«10» января 2024г.



Отзыв

на автореферат 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

Диссертация Кадушкина А.Г., представленная к защите, посвящена поиску подходов, направленных на улучшение качества оказания медицинской помощи устойчивым к глюкокортикоидам пациентам с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), включая прогнозирование стероидорезистентности при обострении заболевания и его лекарственную коррекцию, с учетом молекулярных механизмов развития этого состояния.

К наиболее весомым результатам диссертации, обладающим научной новизной и имеющим научную, практическую значимость, судя по содержанию автореферата, стоит отнести:

1) выявление и описание (определение диагностической чувствительности, специфичности, эффективности, площади под ROC-кривой) маркеров сниженного ответа на глюкокортикоиды при обострении ХОБЛ;

2) создание 2 методов определения вероятности низкой эффективности применения глюкокортикоидов у пациентов с обострением ХОБЛ, оформление их в виде инструкций по применению (№ 135-1118, дата утверждения в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь – 30.11.2018; № 022-0323, дата утверждения в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь – 15.05.2023) и внедрение в клиническую практику;

3) выявление повышенной экспрессии хемокиновых рецепторов CXCR3, CCR5 и сниженного связывания глюкокортикоидов со своими рецепторами в субпопуляциях лимфоцитов периферической крови пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми (без нарушения функции внешнего дыхания) людьми;

4) обнаружение способности нортриптилина, азитромицина и теофиллина при совместном использовании с будесонидом снижать выработку провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками крови пациентов с ХОБЛ;

5) установление способности комбинаций препаратов нортриптин + будесонид и азитромицин + будесонид подавлять хемотаксис CD4⁺ и CD8⁺

T-клеток, NK-клеток и В-лимфоцитов периферической крови пациентов с ХОБЛ к хемокинам CCL5 (также известен как RANTES) и CXCL10 (IP-10);

б) определение молекул (гистон деацетилазы 2, ацетилированного лизина гистона H4, глюкокортикоидного рецептора β , p38 митоген-активируемой протеинкиназы, p65 ядерного фактора κ B, фактора, ингибирующего миграцию макрофагов), изменение содержания либо активности которых приводит к повышению стероидной чувствительности клеток крови пациентов с ХОБЛ под влиянием нортриптилина;

7) обоснование целесообразности использования ацетилцистеина самостоятельно, но не в комбинации с глюкокортикоидами, для подавления воспалительного процесса при ХОБЛ.

В заключении диссертационная работа «Молекулярные механизмы, прогнозирование и обоснование путей коррекции стероидорезистентности при хронической обструктивной болезни легких» соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор, А.Г. Кадушкин, заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия за выдающийся вклад в развитие научного направления исследований «Изыскание подходов к прогнозированию и коррекции стероидной устойчивости при хронической обструктивной болезни легких», что позволило разработать два метода прогнозирования эффективности глюкокортикоидов при обострении ХОБЛ и обосновать подходы к коррекции стероидорезистентности, основанные на использовании азитромицина и нортриптилина.

Согласна на размещение отзыва на автореферат диссертации в сети Интернет.

Заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики, биологической и общей химии им. В.В. Соколовского ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Доктор медицинских наук, доцент

Гайковая Лариса Борисовна

ФГБОУ ВО Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России

191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41

Тел: (812) 303-50-00 Факс: (812) 303-50-35

Email: rectorat@szgmu.ru

Подпись	<i>Мельников Л.Б.</i>	заверяю
Ученый секретарь Университета	<i>Трофимов А.</i>	
«	24	» 20

