

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по 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

Специальность и отрасль науки, по которой присуждается ученая степень. Диссертация соответствует специальности 03.01.04 – биохимия, отрасли – медицинские науки, требованиям пунктов 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий.

Научный вклад соискателя в разработку научной проблемы заключается в концептуальном развитии актуального научного направления, состоящего в разработке подходов для вмешательства в молекулярные механизмы развития стероидорезистентности при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), что позволило обосновать целесообразность совместного применения глюкокортикоидов (ГК) с нортриптилином либо азитромицином для повышения чувствительности к ГК клеток пациентов, страдающих ХОБЛ. На основе разработки многофакторных диагностических моделей автором решена актуальная проблема прогнозирования эффективности применения ГК у пациентов с обострением ХОБЛ. В совокупности полученные результаты имеют существенное научно-практическое значение для здравоохранения, так как обеспечивают эффективное прогнозирование действия ГК и выбор оптимальной тактики лечения стероидорезистентных пациентов с ХОБЛ.

Формулировка конкретных научных результатов, за которые соискателю может быть присуждена ученая степень. Совет Д 03.18.02 ходатайствует перед Президиумом ВАК о присуждении Кадушкину А.Г. ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия за новые, впервые полученные и научно обоснованные результаты, включающие:

комплексную оценку биохимических механизмов развития стероидорезистентности при ХОБЛ: связывания ГК с рецепторами, цитокин-продуцирующей функции иммунокомпетентных клеток крови и легких, ацетилирования/деацетилирования гистонов, количественных изменений изоформы глюкокортикоидного рецептора β (ГР β) и фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (ФИММ), изменения проведения гормонального сигнала посредством белка p65 фактора транскрипции NF- κ B и p38 митоген-активируемой протеинкиназы (p38 МАПК);

разработку и обоснование целесообразности использования для прогнозирования эффективности применения ГК у пациентов с обострением ХОБЛ многофакторных диагностических моделей, включающих значения в периферической крови уровня ФИММ, относительного количества эозинофилов, отношений абсолютных количеств нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам;

выявление изменений в биохимическом и клеточном составе крови при использовании комбинации ГК с нортриптилином или азитромицином по сравнению с действием одних стероидных гормонов. Они заключаются в существенно более сниженной доле Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), НК и НКТ-подобных клеток крови, продуцирующих интерлейкин 4 (ИЛ-4) и ИЛ-8, и концентрации ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-17А, тимического стромального лимфопоэтина, секретированных мононуклеарными клетками крови пациентов с ХОБЛ;

установление изменений состава хемокиновых рецепторов в субпопуляциях лимфоцитов крови и легких пациентов с ХОБЛ, характеризующихся увеличением доли клеток, снабженных рецепторами CCR5 и CXCR3;

обнаружение значительно более выраженного (по сравнению с действием одних стероидных гормонов) ингибирования хемотаксиса Т-хелперов, ЦТЛ, НК клеток и В-лимфоцитов крови пациентов с ХОБЛ к CXCL10 и CCL5 в присутствии нортриптилина и азитромицина в сочетании с ГК;

доказательство способности ГК в присутствии нортриптилина эффективно изменять содержание молекул-участников формирования стероидорезистентности (ГР β , ацетилированного лизина гистона H4, гистон деацетилазы 2, фосфорилированной p38 МАПК, фосфорилированного p65 NF- κ B) в Т-хелперах, ЦТЛ, НК и НКТ-подобных клетках крови пациентов с ХОБЛ, повышая их чувствительность к стероидам.

Рекомендации по использованию результатов исследования. Результаты исследования внедрены и используются в 11 учреждениях здравоохранения и 4 медицинских университетах Республики Беларусь (2 инструкции по применению, 1 патент на изобретение, 19 актов о внедрении).

Председатель совета Д 03.18.02

И.о. ученого секретаря совета Д 03.18.02

Ф.И.Висмонт

В.В.Хрусталёв

