

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», доктора медицинских наук, профессора Елены Александровны Бородулиной на диссертацию Самсонова Кирилла Юрьевича на тему: «Особенности течения и эффективность лечения впервые выявленного туберкулеза легких с полиморфизмом генов фибронектина и тенасцина X», представленную к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Актуальность. За последнее десятилетие отмечается прорыв в области научных исследований во фтизиатрии, касающихся изменения подходов к выявлению, диагностике и лечению туберкулеза. Многие лаборатории противотуберкулезных учреждений оснащены современным оборудованием, позволяющим в кратчайшие сроки верифицировать диагноз. На этом построено множество исследований, изучающих генетические особенности при активном туберкулезе. Вопросы различных проявлений туберкулезной инфекции, разнообразие особенностей, как течения, так и ответной реакции на лечение можно решить в появившихся технологических возможностях.

Диссертационная работа Самсонова Кирилла Юрьевича посвящена новым возможностям изучению влияния полиморфизма генов фибронектина и тенасцина X на течение и эффективность лечения впервые выявленного туберкулеза легких, что делает работу современной и актуальной.

Целью исследования явилась разработка новых научно-обоснованных критериев прогнозирования течения и эффективности лечения у больных с полиморфизмом генов фибронектина и тенасцина X при впервые выявленном туберкулезе легких.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Работа выполнена на высоком методическом уровне, что обеспечивает достаточную степень достоверности полученных результатов.

Для осуществления поставленной цели автором сформулировано 4 задачи. Исследование состоит из трех этапов. На первом этапе проведено когортное сплошное исследование 187 больных с впервые выявленным активным туберкулезом, с целью выявить факторы, способные повлиять на эффективность интенсивной фазы химиотерапии, по завершению интенсивной фазы ХТ сформированы 2 группы для выявления возможных факторов неэффективности лечения. Первая – лица с неэффективным курсом ХТ (n=93), вторая – лица с эффективным курсом ХТ (n=91). На следующем этапе для оценки связи мутаций в изучаемых нами генах с рентгенологической и бактериологической динамикой когорты была разделена ещё 5 групп в зависимости от носительства определённого генотипа соответствующего полиморфизма. Автор проводит сравнительный анализ рентгенологической и бактериологической характеристик, затем присоединяет результаты генотипирования, применяя данные характеристики в сравнении групп с различной эффективностью лечения. На втором и третьем этапах проведено проспективное когортное исследование, основанное на изучении течения рентгенологической и бактериологической динамики в группах с носительством различных аллельных вариантов.

Положения, выносимые на защиту, обоснованы. Выводы и практические рекомендации логически взаимосвязаны, аргументированы и соответствуют цели и задачам исследования. Основные результаты исследования опубликованы в рецензируемых изданиях и апробированы на конференциях.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций. Достоверность полученных материалов обеспечена достаточным объемом проанализированных данных, объем выборки достаточен.

Статистическая обработка производилась пакетами программ для персональных компьютеров Microsoft Excel, Биостат, Statistica 8. Иллюстративный материал содержит 52 таблицы и 1 рисунок, отражающие полученные результаты.

Научная новизна исследования и полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации заключается в обосновании связи эффективности лечения и матричных генов, ранее при туберкулезе не изучавшихся. Впервые установлено, что носительство генотипов T\G и G\G, а также аллели G полиморфизма rs6707530 гена FN1 ассоциировано с эффективным курсом химиотерапии у впервые выявленных больных, носительство генотипа T\T – с неэффективным курсом химиотерапии. Впервые получены сведения об отсутствии связи наличия аллельного варианта полиморфизма rs1150754 гена TNXB со скоростью репаративных процессов, бактериологическими характеристиками возбудителя заболевания и эффективностью лечения впервые выявленного туберкулеза.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов. Значимость полученных Самсоновым Кириллом Юрьевичем результатов заключается в установлении основных факторов риска неэффективного лечения туберкулеза в интенсивную фазу химиотерапии. Проведение молекулярно-генетических исследований позволит улучшить прогнозирование и скорректировать лечение впервые выявленным больным.

Результаты исследования апробированы и внедрены в практику работы БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4». Материалы исследования используются в учебном процессе кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Оценка содержания диссертации.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, четырех глав с результатами собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Всего 139 страниц текста.

Обзор литературы состоит из трех разделов, включает 199 источников, из них 65 отечественных и 134 зарубежных авторов. Автор в обзоре представил современную ситуацию по туберкулезу в России, отразил проблемы, касающиеся эффективности лечения, представил современные возможности

молекулярно-генетических исследований, показана возможность изменчивости микобактерий в современных условиях.

В третьей части обзора описана роль соединительной ткани и её отдельных компонентов в туберкулезном процессе, представлены особенности метаболизма внеклеточного матрикса при туберкулезе. Данный раздел показывает незначительные исследования во фтизиатрии. Ремоделирование внеклеточного матрикса, происходящее при множестве патологических состояний, приводит к прогрессированию заболевания путем изменения регуляции клеточно-матричных взаимодействий. Диссертант взял за основу выходящую из обзора идею объединить имеющиеся данные влияния ремоделирования на функции матрикса и мутации в матричных генах, порождающие белки с различными клиническими фенотипами. Для изучения в диссертационном исследовании выбраны гликопротеины теносцин и фибронектин, которые ранее при туберкулезе не изучались,

Изучение роли компонентов внеклеточного матрикса при туберкулезном воспалении могут открыть новые пути решения поставленной цели данного исследования.

Во **2-й главе** представлен дизайн исследования, методология формирования когорты, критерии включения и исключения в исследование. Для всех групп сравнения представлена клиническая характеристика. Методы исследования изложены объёмно и доступно, отдельно описаны молекулярно-генетические методы для изучения выбранных соискателем полиморфизмов rs6707530 FN1 и rs1150754 TNXB, так как на этом базируется новизна и актуальность работы.

Методики проведения статистической обработки данных соответствует современным требованиям.

Глава 3 диссертации, отражающая результаты собственных наблюдений автора, посвящена сравнительному анализу эффективности интенсивной фазы химиотерапии в изучаемых группах. В зависимости от рентгенологической и бактериологической картины после наблюдения в течение 6 месяцев интенсивной фазы химиотерапии, когорта была разделена на группы неэффективно леченных (93 человека), а также группу эффективно леченных

пациентов (91 человек). Для выявления спектра ЛУ использованы различные методы (ПЦР, ВАСТЕС, посев на плотные питательные среды). Получено, что большинство пациентов обеих групп выделяли штаммы с множественной лекарственной устойчивостью (40,9% и 47,2% в группах соответственно), а основным методом своевременного выявления полного спектра устойчивости к противотуберкулезным препаратам стал метод посева на жидкие питательные среды. После получения результатов лекарственной чувствительности показаны используемые схемы химиотерапии с указанием препаратов для IV и V режимов. При назначении стандартного IV режима химиотерапии схема с добавлением PAS встречалась у 26,4% неэффективно леченых пациентов, а схема, в которой на месте PAS назначался Е, доминировала у эффективно леченых и была назначена в 40,8% случаев.

В следующих частях 3-й главы идет сравнение рентгенологических и бактериологических данных пациентов в сравниваемых группах. Больные из группы неблагоприятно закончивших интенсивную фазу, чаще имели обширное поражение (72% против 51,7% эффективно леченных), распад (88,2% против 42,8% больных с благоприятным исходом), большее количество полостей распада (75,6% против 38,5% второй группы), наличие бактериовыделения по данным микроскопии мазка мокроты, посева на жидкие и плотные питательные среды, а также обильный рост микобактерий туберкулеза на последних. Наиболее значимым фрагментом данной главы следует считать представление результатов генотипирования в группах, так как остальные различия могут являться лишь следствием выявленных мутаций. Внимания заслуживает полиморфизм в гене фибронектина, так как мутация в гене тенацина X не имела значимых различий при сравнении. Показано, что гомозиготы по тимину полиморфизма rs6707530 FN1 в два раза чаще встречались среди больных с неэффективным курсом химиотерапии.

В 4 главе диссертации автор решает третью поставленную им задачу путем анализа рентгенологической и бактериологической характеристик у больных с носительством различных генотипов полиморфизма rs6707530 FN1. Было показано, что лица с носительством генотипа TT на момент поступления чаще имели более обширный распад в легком, нежели гетерозиготы и носители

генотипа G\G. Здесь же описана рентгенологическая динамика на 2, 4 и 6 месяцы лечения. Как ещё одно доказательство генетически детерминированного ответа на проводимое лечение соискатель выделяет критерий скорости закрытия полостей распада и прекращения бактериовыделения. Самыми быстрыми в этом аспекте явились носители генотипов T\G и G\G, что подтверждает сформулированную соискателем гипотезу.

В 5 главе путем последовательного описания рентгенологических и бактериологических характеристик по месяцам наблюдения, автор решает последнюю задачу исследования. Несмотря на тщательный анализ указанных данных, связь полиморфизма rs1150754 TNXB с течением и исходом впервые выявленного туберкулеза в когорте найти не удалось.

В обсуждении результатов нашли отражение все разделы диссертационного исследования, объединены наиболее важные данные, полученные автором в процессе научной работы. В современных условиях очевидна необходимость углубления знаний о взаимодействии макроорганизма с микобактерией на уровне экстрацеллюлярного матрикса. Накопленные на сегодня знания о внеклеточном матриксе являются преимущественно обобщенными, Попытка автора внести новые данные в вопросы фтизиатрии о предрасположенности, течении и исходе туберкулеза удалась.

Выводы и практические рекомендации соответствуют цели, задачам и вытекают из данных, полученных в результате научного исследования. Практические рекомендации сформулированы согласно полученным результатам, они апробированы и могут быть широко использованы в практической работе.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты исследования могут использоваться в учреждениях противотуберкулезной службы, которые оснащены амплификаторами для проведения генотипирования и выявления заведомо неблагоприятных аллельных вариантов rs6707530 FN1, что будет служить основанием для лечащего врача тщательно анализировать клиническую ситуацию и будет способствовать пристальному контролю за такими больными

с коррекцией терапии сопровождения. Полученные автором данные могут использоваться в учебном процессе кафедр фтизиатрии до дипломного и постдипломного образования медицинских вузов в преподавании раздела «Вторичные формы туберкулеза».

Личный вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследования, формулировании цели и реализации задач, определении методов исследований (в том числе и статистической обработки), создании электронной базы данных и её регистрации, написании диссертации, статей по теме исследования, методических рекомендаций.

Материалы диссертации достаточно широко апробированы, представлены на научных конференциях как российского, так международного уровня. По материалам диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 4 в научных журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, 2 статьи входит в реферативную базу данных Scopus и Web of Science.

Аннотация диссертационной работы соответствует всем требованиям к его оформлению, а также содержанию и выводам диссертации.

Диссертационная работа соответствует плану НИР ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, имеет уникальный номер государственной регистрации АААА-А19-119012190018-7 от 21.01.2019 г..

Работа выполнена на высоком современном научном и методическом уровне. Принципиальных замечаний по диссертационной работе Самсонова К.Ю. нет.

Заключение

Диссертация Самсонова Кирилла Юрьевича на тему: «Особенности течения и эффективность лечения впервые выявленного туберкулеза легких с полиморфизмом генов фибронектина и тенасцина X», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой

содержится решение важной, актуальной научной задачи по разработке критериев прогнозирования течения и эффективности лечения впервые выявленного туберкулеза легких при помощи изучения полиморфизма генов фибронектина и тенасцина X у впервые выявленных больных туберкулезом легких, что имеет важное научное и практическое значение для фтизиатрии.

По актуальности, научной новизне, объему исследования диссертационная работа Самсонова Кирилла Юрьевича на тему: «Особенности течения и эффективность лечения впервые выявленного туберкулеза легких с полиморфизмом генов фибронектина и тенасцина X», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. - Фтизиатрия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой фтизиатрии и
пульмонологии

ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, доктор
медицинских наук (3.1.26. Фтизиатрия),
профессор

почтовый адрес: 443099, г. Самара, ул.
Чапаевская, д. 89, ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ
РФ, кафедра фтизиатрии и пульмонологии
телефон: +7 (846) 374-10-01
e-mail: kaf_ftiz@samsmu.ru

Елена Александровна
Бородулина



Подпись Е. А. Бородулиной верна

Дата: 06.09.2021г.

