

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный университет»
доктор химических наук, профессор
С.П. Туник



ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Лим Валерии Викторовны на тему: «Роль негативных регуляторов транскрипции генов SOCS1, SOCS3 и SOCS5 в системе негативной регуляции клеточной сигнализации при бронхиальной астме», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 - пульмонология.

Актуальность темы диссертации и ее связь с планами развития медицинской науки и здравоохранения.

Сегодня остаются предметами дискуссий и требуют изучения патогенетические механизмы развития бронхо-лёгочной патологии, генетические аспекты формирования аллергических заболеваний, центральным дефектом которых является изменение и нарушение функционирования клеточного мембранно-рецепторного аппарата. В этом плане работа Лим Валерии Викторовны безусловно своевременна и актуальна, так как связана с изучением важной проблемы современной пульмонологии – исследовании механизмов развития бронхиальной астмы. Сегодня известно, что в патогенезе заболевания важную роль играют нарушения регуляторных процессов, в частности, в системе негативной регуляции клеточной сигнализации. Одной из таких сигнальных систем, регуляцию которых осуществляет семейство SOCS-белков, является JAK-STAT сигнальная система (Janus Kinases – Signal

Transducer and Activator of Transcription), обеспечивающая клеточную пролиферацию и дифференцировку. Она трансдуцирует множество цитокиновых сигналов и ростовых факторов. В настоящее время считается, что SOCS1, SOCS3 и SOCS5 участвуют в Th-клеточной дифференцировке, влияют на баланс Th1/Th2-клеток и играют ключевую роль в патогенезе бронхиальной астмы. Поэтому, комплексное изучение компонентов негативной регуляции клеточной сигнализации, а также, детальное исследование SOCS5, позволит определить их роль в патогенезе бронхиальной астмы, и, по-видимому, позволит прогнозировать клинические особенности бронхиальной астмы и возможные варианты терапии. Исходя из выше перечисленного, тема диссертационной работы В.В. Лим является актуальной для клинической пульмонологии.

Научная новизна и практическая значимость основных выводов и результатов, вытекающих из диссертационного исследования, заключается в том, что автор разработал комплексный малоинвазивный подход к анализу уровней экспрессии негативных регуляторов транскрипции генов SOCS1, SOCS3 и SOCS5 в лимфоцитах периферической крови у больных бронхиальной астмой. Впервые проведено исследование экспрессии супрессоров цитокиновой сигнализации SOCS1, SOCS3 и SOCS5 в лимфоцитах периферической крови у больных аллергической и неаллергической бронхиальной астмой и выявлены особенности их экспрессии в зависимости от вариантов заболевания и его тяжести. Была определена роль SOCS5 системы негативной регуляции клеточной сигнализации в патогенезе бронхиальной астмы и его связь с клиническими особенностями заболевания. Автором установлены особенности экспрессии SOCS5 в лимфоцитах периферической крови у больных аллергической и неаллергической бронхиальной астмой в зависимости от фазы и тяжести течения заболевания. Впервые показано кооперативное действие супрессоров цитокиновой сигнализации SOCS1, SOCS3, SOCS5 в регуляции

транскрипционных факторов при бронхиальной астме и установлено нарушение баланса уровней экспрессии этих негативных регуляторов в зависимости от клинико-патогенетических особенностей бронхиальной астмы и проводимой терапии. Разработан комплексный подход к анализу уровней экспрессии негативных регуляторов транскрипции генов SOCS1, SOCS3 и SOCS5 в лимфоцитах периферической крови у больных бронхиальной астмой, что позволит определять степень нарушения контроля клеточной сигнализации в системе JAK-STAT, и может служить дополнительным критерием к выбору лечебного подхода с использованием современной таргетной терапии (в частности, ингибиторы JAK3, SOCS-подобные пептиды, блокаторы SOCS белков).

Достоверность научных результатов, выводов и рекомендаций подтверждается использованием современных высокоинформативных методов исследования, средств и методик проведения исследований, а также современных методов статистической обработки полученных результатов.

Автор четко сформулировала цель и задачи исследования. Общее количество обследованных лиц - 171 человек (140 больных бронхиальной астмой и 31 практически здоровых лиц). Это достаточное количество для получения статистически достоверных выводов. Автором использовались современные методы параметрической и непараметрической статистики. В работе использован широкий спектр современных клинических, лабораторных, инструментальных исследований.

Методы исследования современны и были обеспечены необходимой аппаратурой и реактивами. Работа была выполнена на базе ПСПБГМУ и в лаборатории "Внутриклеточной сигнализации и транспорта" НИИ Цитологии РАН, что обеспечило высокий методический уровень исследования. Автор сама принимала участие на всех этапах исследовательской работы. Полученные данные позволяют рассматривать сложность нарушений регуляции, возникающих на различных уровнях клеточной сигнализации, с

позиций полифункциональности молекул семейства негативных регуляторов транскрипции генов SOCS1, SOCS3 и SOCS5, обеспечивающих комплексный контроль цитокиновой сигнализации одновременно в различных сигнальных путях.

В целом, работа имеет большое научное значение, выполнена на современном уровне, представляет ценность с практической точки зрения. Следует отметить, что диссертационная работа отличается логической последовательностью в изложении материала, глубоким анализом полученных данных. Степень обоснованности проведенных исследований не вызывает сомнений. Выводы обоснованы и адекватно отражают содержание работы, подчеркивая новизну и значимость полученных результатов. Практические рекомендации четко сформулированы и логически вытекают из содержания работы.

Основные положения диссертации достаточно полно отражены в опубликованных работах, в том числе в журналах, рекомендуемых ВАК.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Лим В.В. нет. Имеющиеся стилистические неточности не влияют на сущность работы и выводы, вытекающие из нее. В списке литературы всего 15 отечественных работ. Возможно, стоило бы привести несколько клинических примеров, иллюстрирующих полученные автором результаты.

Структура и объем диссертации Диссертация напечатана на 181 страницах, содержит 4 главы: подробный обзор литературы, главы «Материалы и методы исследования», «Результаты проведенных исследований», «Обсуждение полученных результатов», а также «Выводы», «Практические результаты» и «Список литературы».

Список литературы включает 163 источника. Структура диссертации традиционная.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты проведенных исследований внедрены в лечебную практику пульмонологического отделения клиники госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства Здравоохранения РФ (197022, СПб, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел. (812) 234-54-51, vnmineev@mail.ru, www.spb-gmu.ru), а также межклинического аллергологического отделения ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова (197022, СПб, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел. (812) 234-24-75, www.spb-gmu.ru) и консультативно-диагностического центра на базе поликлиники №31 Петроградского района Санкт-Петербурга (197022, СПб, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел. (812) 499-71-60, <http://poliklinika-31-spb-gmu-im.spb24.net>).

Результаты работы необходимо внедрять в профессиональную медицину, в работу специализированных пульмонологических отделений, занимающихся диагностикой и лечением болезней легких и являющихся базой для научных исследований этих заболеваний. В связи с этим чрезвычайно важно использовать их при подготовке врачей, особенно пульмонологов, на циклах тематического усовершенствования врачей, в учреждениях последипломного образования.

Заключение

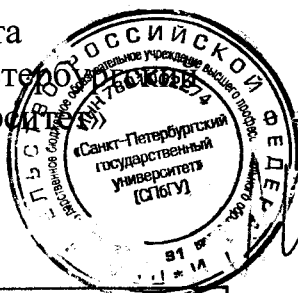
Диссертационная работа Лим Валерии Викторовны на тему: «Роль негативных регуляторов транскрипции генов SOCS1, SOCS3 и SOCS5 в системе негативной регуляции клеточной сигнализации при бронхиальной астме» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача изучения супрессоров цитокиновой сигнализации SOCS1, SOCS3 и SOCS5 в лимфоцитах периферической крови у больных аллергической и неаллергической бронхиальной астмой и выявлены особенности их экспрессии в зависимости от вариантов заболевания и его тяжести, имеющая существенное социально-экономическое значение для клинической пульмонологии.

Диссертация Лим В.В. «Роль негативных регуляторов транскрипции генов SOCS1, SOCS3 и SOCS5 в системе негативной регуляции клеточной сигнализации при бронхиальной астме», выполненная в Первом Санкт-Петербургском медицинском Университете им.акад. И.П.Павлова при научном руководстве доктора медицинских наук, доцента Л.Н. Сорокиной, полностью соответствует требованиям п.9 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 N 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а сама автор заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25. - пульмонология.

Отзыв на диссертацию и автореферат составлен доктором медицинских наук профессором А. Н. Шишкиным.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры факультетской терапии медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (протокол № 15 от 22.05.14 г.)

Заведующий кафедрой
факультетской терапии
медицинского факультета
ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный университет»



д.м.н., профессор

А.Н.Шишкин

| | |
|------------------------------|------------------------------------|
| Подпись руки | <i>Шишкин Александр Николаевич</i> |
| УДОСТОВЕРЯЮ | |
| Ведущий специалист по кадрам | <i>Сидорова Мария Павловна</i> |
| | «26» мая 2014 г. |