

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки

Институт иммунологии и физиологии
Уральского отделения Российской академии наук

д.ф.-м.н., профессор О.С.Соловьева

2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ Ур РАН) о научно-практической значимости диссертационной работы Бирюковой Анастасии Александровны «Клиническая эффективность симвастатина, его влияние на цитокиновые биомаркеры у больных неинфекционным увеитом» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология».

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Бирюковой А.А. посвящена актуальной проблеме клинической иммунологии и офтальмологии, поскольку неинфекционный увеит (НУ) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний глаз и одной из основных причин развития полной потери зрения у трудоспособного населения. Используемая в настоящее время терапия НУ глюкокортикоидами и цитостатиками обладает недостаточной эффективностью и приводит к развитию многочисленных побочных эффектов. Отсутствие информативных биомаркеров НУ, позволяющих выявлять пациентов с субклиническим течением увеита, предсказывать ответ на терапию и оценивать выраженность воспаления в передней камере глаза, препятствует разработке оптимальной стратегии лечения. В связи с этим поиск новых методов терапии и биомаркеров НУ является актуальным направлением исследований. Безопасность и противовоспалительная эффективность использования ингибиторов 3-гидрокси 3-метил коэнзим А редуктазы (статинов) при ряде аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, рассеянный склероз) обосновывает применение этой группы препаратов при увеите. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в развитии хронического воспаления при увеите позволяет предположить, что модуляция продукции цитокинов может лежать в основе терапевтического эффекта различных вмешательств

при увеите. Техническая простота и малая инвазивность забора слезной жидкости обуславливает актуальность изучения цитокинов слезы как биомаркеров НУ.

Соответствие темы диссертации научной специальности

Диссертационная работа Бирюковой А.А. выполнена в лаборатории клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» и посвящена исследованию клинической эффективности симвастатина, его влияние на цитокиновые биомаркеры у больных неинфекционным увеитом. Тема диссертации полностью соответствует научной специальности «14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология» (медицинские науки), согласно паспорта специальности: «медико-биологическая специальность, посвященная изучению иммунитета (система защиты организма от биологической агрессии) и его нарушений (аллергии, иммунодефицитов, аутоиммунных процессов), а также созданию методов диагностики, профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями в системе иммунитета. Исследования и разработки, осуществляемые в рамках данной специальности, обеспечивают прогресс в понимании природы иммунной защиты и способствуют совершенствованию диагностики, профилактики и лечения заболеваний иммунной системы, которые затрагивают значительную часть человечества и имеют тенденцию к дальнейшему распространению».

Достоверность полученных результатов

Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне, и представляет собой завершенное исследование. Сформулированные автором цель и задачи исследования достигнуты полностью. Научные положения, выносимые на защиту, базируются на изучении большого объема экспериментального материала, достаточного для получения достоверных результатов. Современные методы исследования, тщательный анализ экспериментальных данных, адекватно подобранные методы статистического анализа убеждают в достоверности полученных результатов. Выводы обоснованы результатами исследований и четко сформулированы.

Основные положения диссертации представлены на всероссийских и зарубежных конференциях: Конгресс Европейской Противоревматической Лиги (European League Against Rheumatism, EULAR, Рим, Италия, 2015), IV Объединенный иммунологический форум, Новосибирск, 2019), Второй Глобальный Офтальмологический Саммит (2nd Global Ophthalmology Summit, Амстердам, Нидерланды, 2019), "XXII международная медико-биологическая научная конференция молодых исследователей "Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье" (Санкт-Петербург, 2019). По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых

журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, из них 2 статьи в иностранных журналах, индексируемых в Web of Science.

Научная новизна работы

Научная новизна диссертационной работы Бирюковой А.А. заключается в том, что впервые в рандомизированном, контролируемом клиническом исследовании установлено, что дополнительное назначение симвастатина к стандартному лечению больных неинфекционным увеитом приводит к повышению частоты ответа на лечение до 96% случаев к концу 8 недели, против 44% у больных, получавших лечение только глюкокортикостероидами, снижению активности проявлений заболевания и улучшению остроты зрения. Впервые установлено, что добавление симвастатина способствует более быстрому наступлению клинического эффекта, начало которого регистрируется уже на четвертой неделе лечения у 92% пациентов, а в контрольной группе у 16 % больных. Впервые показано, что сочетанная терапия увеита с применением симвастатина оказывает стероид-сберегающий эффект. Впервые выявлено, что у больных неинфекционным увеитом содержание IL-6 и IL-8 в слезной жидкости независимо ассоциировано с продолжительностью болезни и не связано с активностью воспаления. Впервые показано, что терапия увеита не влияет на уровень IL-6, IL-8, IL - 10 в слезе и IL-6, IL-18, TNF α в сыворотке периферической крови.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость диссертационной работы Бирюковой А.А. заключается в расширении представления об ингибиторах ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые, помимо основного липидкорректирующего действия, при лечении неинфекционного увеита демонстрируют противовоспалительные свойства. Данные, полученные в работе, обосновывают положение о том, что изучаемые цитокины в слезе и сыворотке крови не участвуют в реализации противовоспалительного эффекта статинов при увеите, поскольку связь цитокинов с основными клиническими характеристиками внутриглазного воспаления и ответом на терапию не установлена. В то же время, IL-8 и IL-10 могут быть биомаркерами продолжительности болезни.

Научно-практическая значимость работы

Полученные автором результаты обосновывают принципиально новую стратегию лечения аутоиммунных увеитов, основанную на использовании статинов в сочетанной терапии, которая более чем в два раза увеличивает эффективность монотерапии ГКС,

значительно ускоряет начало терапевтического действия, обладает стероид-сберегающим эффектом, снижая риск развития нежелательных явлений приема глюкокортикоидов.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Бирюковой А.А. имеет классическую структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Материал диссертации изложен на 144 страницах машинописного текста, иллюстрирован 5 рисунками и 39 таблицами. Список литературы содержит 240 источников.

Во введении автором четко и убедительно формулируются все необходимые элементы диссертационного исследования: актуальность выбранной темы, цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов исследования. Положения, выносимые на защиту, отражают наиболее существенные результаты проведенного исследования.

Цель исследования сформулирована корректно и заключается в оценки эффективности и безопасности применения симvastатина при неинфекционном увеите и изучение возможности использования цитокинов слезной жидкости и сыворотки крови как биомаркеров увеита. Поставленные задачи обоснованы целью и в оптимальной мере служат ее достижению.

Обзор литературы соответствует теме диссертации, достаточно полно раскрывает состояние проблемы и позволяет определить место и значение предпринятого исследования в системе существующих научных положений.

Материалы и методы, использованные в исследовании, описаны корректно и в достаточной степени подробно. Выбор методов обоснован целью, соответствует задачам, поставленным автором, и в оптимальной мере служит их решению, равно как и достижению цели.

В главе «Результаты» описываются результаты собственных исследований. В частности, динамика течения неинфекционного увеита на фоне стандартной терапии и терапии в комбинации с симvastатином, содержание про- и противовоспалительных цитокинов слезы и сыворотки крови и их изменение на фоне проводимой терапии, а также корреляция содержания цитокинов с клиническими и демографическими параметрами.

В главе «Обсуждение» автором проведен тщательный сравнительный анализ собственных данных и результатов, опубликованных в мировой научной литературе, что дает основание для формирования полноценных выводов.

В «Заключении» автор кратко и емко обобщает полученные результаты.

Выводы сформулированы четко и логично, следуют из полученных данных, научно обоснованы и достоверны, соответствуют поставленным задачам и отражают основные положения диссертации.

Автореферат с достаточной полнотой отражает содержание диссертационной работы.

Замечания по работе и предложения для дискуссии

Принципиальных замечаний нет. Единичные опечатки и стилистические неточности не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Однако по результатам рецензии представленной диссертации имеется ряд вопросов.

1. Диссертант показал, что у больных с неспецифическим увеитом в слёзной жидкости по сравнению со здоровыми людьми регистрируется пятикратное повышение концентрации IL-10, семикратное IL-6, но. по мнению соискателя, увеличение этих цитокинов в слёзной жидкости не связано с выраженностью воспаления, а сопряжены с продолжительностью болезни. Что же автор вкладывает в понятие «продолжительность болезни»? И является ли увеит коморбидным или полиморбидным процессом?
2. Автор установил, что информативность потенциального предиктора ответа на лечение IL-10 в слезе оказалась низкой по результатам ROC-анализа и это указывает на то, что изучаемые цитокины слезной жидкости не являются мишенями для реализации эффекта симвастатина при увеите. а что же является мишенями этого препарата при аутоиммунном увеите?
3. И, естественно, возникает следующий вопрос- каков же механизм действия симвастатина при изучаемом увеите? Как этот ингибитор 3-гидроксис - 3 - метилглутурил коэнзим А – редуктазы оказывает своё противовоспалительное действие? Как он нормализует цитокиновую сеть или вообще не оказывает на неё никакого действия?

Заключение

Диссертация Бирюковой Анастасии Александровны «Клиническая эффективность симвастатина, его влияние на цитокиновые биомаркеры у больных неинфекционным увеитом» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология» является самостоятельным, завершённым научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение

важной в научном и практическом плане для указанной отрасли знаний задачи: изучение эффективности и безопасности включения симvastатина в стандартную терапию больных неинфекционным увеитом, оценка возможности использования ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов слезной жидкости и сыворотки периферической крови пациентов как биомаркеров тяжести заболевания и ответа на лечение при увеите.

По своей актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Бирюковой А.А. полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 N 842 (ред. от 1.10.2018, с изм. от 26.05.2020), предъявляемые к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология».

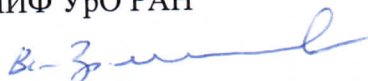
Отзыв на диссертационную работу Бирюковой Анастасии Александровны, обсужден и одобрен на заседании Ученого совета ИИФ УрО РАН протокол № 3 от « 31 » марта 2022 г.

Г.н.с. лаборатории иммунофизиологии
и иммунофармакологии
д.м.н., профессор, ЗДН РФ



М.В.Черешнева

Научный руководитель ФГБУН ИИФ УрО РАН
д.м.н., профессор, академик РАН



В.А.Черешнев

Подпись Черешнева В.А. и Черешневой М.В. заверяю
Главный специалист отдела кадров
ИИФ УрО РАН



Нахматулина Ю.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН). 620049, Российская Федерация, г.Екатеренбург ул. Первомайская, 106.

Телефон (факс): +7(343)3740070

E-mail: iip@iip.uran.ru

Сайт: www.iip.uran.ru