



федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Самарский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)

443099, РФ, г. Самара,  
ул. Чапаевская, 89  
тел.: +7 (846) 374-10-01  
тел./факс: +7 (846) 374-10-03

e-mail: info@samsmu.ru  
сайт: samsmu.ru  
ОГРН 1026301426348  
ИНН 6317002858

30.11.2021

№ 1230/109-23-4898

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Г УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе,  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Самарский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор мед. наук, профессор,  
Игорь Леонидович Давыдкин



2021

## ОТЗЫВ

**ведущей организации о научной и практической ценности диссертации**

**Котовой Олеси Олеговны «Генетические аспекты формирования осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. – пульмонология (медицинские науки).**

### Актуальность темы диссертации

Несмотря на достижения в области изучения этиологии и патогенеза бронхиальной астмы (БА), а также усовершенствование методов её диагностики и лечения, данное заболевание по-прежнему занимает одну из ведущих позиций среди хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей. Актуальным с точки зрения подходов персонализированной медицины

является вопрос фенотипирования БА. В этом контексте в последние годы всё больше внимания обращает на себя осмотическая гиперреактивность дыхательных путей, возникающая при воздействии сухого или влажного воздуха и, в том числе, при физической нагрузке. Больные БА, чувствительные к изменению осмотического давления на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей, характеризуются более частой потерей контроля над заболеванием, чаще обращаются за медицинской помощью в связи с обострением БА, что увеличивает экономическое бремя болезни.

Патогенетические механизмы данного явления до сих пор полностью не раскрыты. Важным звеном патогенеза осмотической гиперреактивности может являться функционирование осмочувствительных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом ваниллоидного подсемейства TRPV. Исследования последних лет демонстрируют вовлеченность данных рецепторов не только в физиологические процессы организма, но и при патологии, в частности, при БА и хронической обструктивной болезни лёгких. Широкая распространённость каналов TRPV в респираторном тракте может определять их ключевую роль в процессе осмоиндуцированной реакции. Одним из перспективных направлений изучения фенотипа осмотической гиперреактивности дыхательных путей является установление генетической детерминанты в развитии данного явления, позволяющее прогнозировать потерю контроля над заболеванием. В связи с этим работа Котовой О.О. представляет большую актуальность для клинической пульмонологии.

### **Новизна исследования и полученных результатов**

Полученные Котовой О.О. результаты в ходе проведения диссертационного исследования отличаются существенной новизной. В данной работе впервые продемонстрированы взаимосвязи генетических полиморфизмов осморецепторных каналов TRPV с гиперреактивностью дыхательных путей на вдыхание осмотических аэрозолей, а также с

клиническими и функциональными параметрами пациентов с БА. До настоящего момента взаимосвязь осмотической гиперреактивности бронхов с экспрессией генов *TRPV1*, *TRPV2* и *TRPV4* не была описана. Соискателем впервые показана зависимость данного состояния от уровня экспрессии *TRPV1* и *TRPV2* в клетках бронхиального эпителия.

В данной работе автор впервые описывает возможность прогнозирования возникновения осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных БА с использованием индивидуальных параметров конкретного пациента – некоторых клинико-функциональных предикторов и генетического полиморфизма *TRPV2*.

Полученные Котовой О.О. данные позволили ей разработать новый способ прогнозирования потери контроля над БА при воздействии влажного атмосферного воздуха.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В диссертационной работе представлены результаты, имеющие значимость в развитии фундаментальной науки и прикладной медицины. Полученные Котовой О.О. данные доказывают генетическую детерминацию осмотической гиперреактивности дыхательных путей за счёт влияния однонуклеотидных полиморфизмов генов *TRPV1*, *TRPV2* и *TRPV4*. Кроме этого, установленная взаимосвязь уровней экспрессии *TRPV1* и *TRPV2* с гипо- и гиперсомотически индуцированным бронхоспазмом позволяет не только расширить понимание патогенетических механизмов формирования осмотической гиперреактивности, но и рассматривать данные рецепторы TRPV в качестве потенциальных точек приложения противоастматических лекарственных средств для таргетной персонифицированной терапии. В диссертации представлены некоторые клинические и функциональные особенности течения БА у пациентов осмотической гиперреактивностью дыхательных путей, тем самым более полно описывающие данный фенотип.

В результате диссертационного исследования автором предложены технологии прогнозирования гипоосмотической гиперреактивности дыхательных путей с использованием для расчётов индивидуальных клинико-функциональных и генетических показателей пациентов с БА. Кроме этого, приведены неоспоримые аргументы в пользу влияния генетического полиморфизма rs7217735 *TRPV2* на уровень контроля над БА. На основании установленных взаимосвязей для данного полиморфизма, а также в зависимости от реакции дыхательных путей на бронхопровокационную пробу с ингаляцией дистиллированной воды и тяжести БА, используя метод биномиальной логистической регрессии, автору удалось создать способ прогнозирования сезонной потери контроля над заболеванием в период повышенной влажности атмосферного воздуха.

По результатам работы внедрены в практическую деятельность консультативно-диагностического и пульмонологического отделений клиники Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания способы прогнозирования гипоосмотической гиперреактивности дыхательных путей и потери контроля над БА в сезоны высокой влажности атмосферного воздуха.

В ходе диссертационного исследования соискатель сформулировала практические рекомендации для врачей при обследовании пациентов с БА для определения возможного фенотипа осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больного, а также риска неконтролируемого течения.

### **Значимость полученных результатов для развития медицинской науки**

Значимость полученных результатов исследования для развития медицинской науки трудно переоценить. В диссертационной работе представлены данные, открывающие возможность улучшить качество ведения пациентов с БА, имеющих фенотип осмотической гиперреактивности дыхательных путей, используя принципы персонализированного подхода к диагностике и лечению. Полученные результаты дают хорошую научную базу

для дальнейших исследований в области установления молекулярно-генетических механизмов формирования данного фенотипа БА.

### **Достоверность полученных результатов. Оценка содержания диссертации, её завершённости, замечания по оформлению работы**

Высокая достоверность полученных результатов подтверждается достаточной выборкой обследованных пациентов с БА (300 человек), с применением чётких критериев включения в исследование и исключения из него, а также использованием современных методов исследования и статистической обработки данных. Сформулированные выводы и положения, выносимые на защиту, полностью раскрывают поставленные цели и задачи. Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, взаимосвязью выводов и поставленных задач. Сопоставление полученных результатов с работами других авторов позволяет судить о том, что представленные в диссертации данные являются новыми и имеют высокую степень достоверности.

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 137 страницах машинописного текста, результаты работы иллюстрированы рисунками, графиками, подкреплены таблицами и формулами. Диссертационная работа включает в себя введение, литературный обзор, описание материалов и методов исследования, три главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список основных сокращений и список использованной литературы, содержащий 235 наименований работ отечественных и иностранных авторов.

Автореферат диссертации полностью соответствует содержанию диссертации.

Основные положения и результаты диссертационного исследования представлены в 8 печатных работах, из них три – в журналах из списка ведущих

рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, четыре – в зарубежных журналах, индексированных в базе Web of Science.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Полученные результаты и сформулированные выводы могут быть использованы при обучении врачей-ординаторов и аспирантов по специальности «Пульмонология», а также в практической работе врачей-пульмонологов амбулаторного звена.

Существенных замечаний по работе и тексту диссертации нет.

### **Заключение**

Диссертация Котовой Олеси Олеговны «Генетические аспекты формирования осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой», является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи по установлению взаимосвязей генетических особенностей некоторых TRPV рецепторов с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей у больных БА, а также прогнозированию неконтролируемого течения заболевания у пациентов с фенотипом гипоосмотического бронхоспазма, имеющей значение для развития медицинской науки по направлению «Пульмонология».

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности вывод диссертационная работа Котовой Олеси Олеговны полностью соответствует требованиям установленным п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённым Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. N 842 (ред. от 1.10.2018 г.), а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. – пульмонология.

Отзыв обсужден на заседании кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 3 от «29» ноября 2021 г.

Заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук,

профессор

Жестков Александр Викторович

Почтовый адрес: 443099, Самарская область, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Телефон: +7 (846) 3741004

e:mail: info@samsmu.ru

Подпись профессора Жесткова Александра Викторовича заверяю

