

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, заместителя директора по научной работе Школы медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Гельцера Бориса Израйльевича, на диссертационную работу Котовой Олеси Олеговны «Генетические аспекты формирования осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой», представленную к защите в объединённый совет по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук 99.0.062.02 (Д 999.199.02) при ДНЦ ФПД и ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. – пульмонология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Исследования последних лет демонстрируют влияние погодно-климатических условий, таких как температура и влажность воздуха, на течение бронхиальной астмы, приводящих к увеличению частоты обращений за медицинской помощью. Выделение отдельного фенотипа осмотической гиперреактивности дыхательных путей представляет большую значимость в связи с широким распространением данного явления среди пациентов с бронхиальной астмой и способностью оказывать влияние на контроль и частоту обострений заболевания.

В регионах с континентальным и муссонным климатом в условиях колебания указанных параметров атмосферы данная проблема носит сезонный характер и требует решения вопросов прогнозирования потери контроля над бронхиальной астмой и соответствующих мер коррекции базисной терапии.

Механизмы, опосредующие влияние осмотических триггеров на респираторный тракт, до сих пор полностью не раскрыты. Согласно современным данным важную роль в процессах развития осмотической гиперреактивности бронхов могут играть особенности функционирования некоторых каналов с транзиторным рецепторным потенциалом TRPV,

чувствительных к изменению осмолярности. В связи с этим, именно полиморфизмы генов *TRPV1*, *TRPV2* и *TRPV4* представляют наибольший интерес в рамках изучения феномена осмотической гиперреактивности.

Актуальность темы диссертационной работы О.О. Котовой велика. Изучение вклада генетических особенностей TRPV рецепторов в развитие осмотического бронхоспазма и формирование особенностей клинико-функциональных проявлений бронхиальной астмы имеет большое значение как для фундаментальной науки, так и для практического здравоохранения.

Научная новизна основных выводов и результатов

Автором впервые описана генетическая детерминация осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Получены комплексные данные о влиянии полиморфизмов генов *TRPV1*, *TRPV2* и *TRPV4* на формирование осмотической гиперреактивности дыхательных путей, особенности клинико-функциональных проявлений и течения бронхиальной астмы.

Впервые описаны взаимосвязи уровней экспрессии TRPV в клетках респираторного эпителия с реакцией бронхов на гипо- и гиперосмотические стимулы. Обнаружено, что повышение уровня экспрессии *TRPV1* и *TRPV2* в бронхиальном эпителии у больных БА связано с развитием гиперреактивности дыхательных путей на гипо- и гиперосмотические стимулы.

Соискателем впервые разработаны способы прогнозирования риска возникновения осмотического бронхоспазма у больных бронхиальной астмой в ответ на воздействие повышенного уровня относительной влажности вдыхаемого воздуха с учетом генетических и клинико-функциональных особенностей пациента. На основании комплексного подхода с использованием клинико-функциональных и генетических предикторов автором разработан новый способ прогнозирования потери контроля над бронхиальной астмой в случае воздействия на дыхательные пути влажного атмосферного воздуха.

Теоретическая и практическая значимость

В диссертации доказана роль однонуклеотидных полиморфизмов генов *TRPV1*, *TRPV2* и *TRPV4* в развитии осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой, а также установлены взаимосвязи уровней экспрессии данных генов с бронхоконстрикторной реакцией

на осмотические стимулы. Описаны закономерности влияния генетически детерминированного бронхоспазма в ответ на изменение уровня влажности вдыхаемого воздуха на особенности клинического течения заболевания. Полученные данные позволяют расширить представления о фенотипе бронхиальной астмы с осмотической гиперреактивностью, а также использовать полученные генетические и клинико-функциональные предикторы для разработки способов прогнозирования не только самой осмотической гиперреактивности дыхательных путей, но и уровня контроля над заболеванием.

Результативно использован комплекс методов оценки клинического течения бронхиальной астмы у пациентов с гиперреактивностью на гипо- и гиперосмотические стимулы и без гиперреактивности, в том числе экспериментальных методик с использованием бронхопровокационных осмотических проб, а также генетических и функциональных исследований.

В работе изложены убедительные аргументы, позволяющие рассматривать рецепторы TRPV в качестве мишени для разработки таргетной терапии пациентов с бронхиальной астмой, имеющих гиперчувствительность бронхов к повышенной влажности вдыхаемого воздуха.

Автором разработаны и внедрены в диагностический процесс консультативно-диагностического и пульмонологического отделений клиники Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» способы прогнозирования гипоосмотической гиперреактивности дыхательных путей, а также потери контроля над бронхиальной астмой. Определены перспективы практического использования полученных результатов.

Создана система практических рекомендаций для пациентов с бронхиальной астмой, особенно имеющих среднетяжелое течение заболевания и положительную реакцию бронхов на ингаляцию бронхолитика сальбутамола, а также наличие генотипа СС по полиморфизму rs1129235 гена *TRPV2*, как основных факторов, предрасполагающих к возникновению гипоосмотической гиперреактивности дыхательных путей. Дополнительно, при наличии у больного положительной бронхопровокационной пробы на ингаляцию дистиллированной воды ему рекомендовано генотипирование по полиморфизму rs7217735 *TRPV2*.

Для пациентов с рассчитанным высоким риском потери контроля над бронхиальной астмой в периоды повышенной влажности атмосферного воздуха определены меры профилактики и коррекции терапии в соответствующие сезоны года.

Значимость полученных результатов для развития медицинской науки

Установление генетических детерминант формирования осмотической гиперреактивности дыхательных путей позволяет разрабатывать подходы к персонализированной вторичной профилактике потери контроля и обострений бронхиальной астмы с учётом влияния уровня влажности в определенные сезоны года. На основании предложенных способов прогнозирования представляется возможным разработка и подбор адекватных режимов базисной терапии для пациентов с бронхиальной астмой, чувствительных к воздействию влажного воздуха.

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

Для достижения цели исследования и решения поставленных задач автором обследовано достаточное количество пациентов – 300 больных бронхиальной астмой. Чётко сформулированы цели и задачи исследования, в соответствии с которыми получены соответствующие убедительные результаты и сделаны выводы. Диссертация построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными. В ходе работы автором самостоятельно использованы современные методы и подходы к реализации исследования. Результаты получены на сертифицированном оборудовании. Использовано сравнение авторских и ранее полученных данных. Грамотно проведенный статистический анализ собранных данных позволяет судить о достоверности полученных результатов, а выводы считать аргументированными.

Диссертация имеет традиционное оформление, состоит из введения, пяти глав: обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований (три главы), а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка основных сокращений и списка использованной литературы. Исследовательская работа представлена на 137 страницах машинописного текста содержит 23 таблицы и 39 рисунков, а также 5

формул для расчета данных. Список цитированной литературы включает 235 источников литературы отечественных и зарубежных авторов.

Автореферат диссертации полностью соответствует содержанию диссертации. Основные положения диссертации опубликованы в достаточном количестве печатных работ в журналах из списка ведущих рецензируемых журналов, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней в количестве трёх статей, а также 4 публикации в зарубежных журналах, индексированных в базе Web of Science и 1 публикацию по материалам международной научной конференции (г. Благовещенск).

Принципиальные замечания к диссертационной работе отсутствуют, однако, в процессе рецензирования возникли следующие вопросы:

1. Существуют ли другие рецепторы/каналы, способные воспринимать осмотические раздражители? Если да, то рассматривались ли они в качестве кандидатов для проведения исследования по изучению осмотической гиперреактивности среди больных бронхиальной астмой? Если нет, то по какой причине?
2. В работе продемонстрировано влияние курения на тяжесть течения бронхиальной астмы, а проводился ли ассоциативный анализ взаимосвязи курения с гипо- и гиперосмотической гиперреактивностью дыхательных путей? Какую роль в этом могут играть TRPV рецепторы?

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертации целесообразно использовать в учебном процессе для подготовки специалистов по профилю «Пульмонология», а также в поликлиническом звене медицинских учреждений с целью прогнозирования развития осмотической гиперреактивности и потери контроля над бронхиальной астмой, а также коррекции базисной терапии в сезоны с высоким уровнем относительной влажности воздуха.

Заключение

Диссертация Котовой Олеси Олеговны «Генетические аспекты формирования осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных

бронхиальной астмой» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по изучению генетической детерминации осмотической гиперреактивности дыхательных путей и разработке способов прогнозирования клинического течения бронхиальной астмы, имеющие значение для развития пульмонологии. Она соответствует требованиям к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, 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.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе Школы медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования
«Дальневосточный федеральный университет»

Гельцер Борис Израильевич

«12 » ноября 2021 г.

Адрес: 690922, Приморский край, г.Владивосток,
о.Русский, кампус ДВФУ, корп. М., уровень 5, М
522

Тел: 8 (423) 265-24-29, 8 (423) 243-34-72,
8 (423) 265 24 24 (доб. 4030)

Эл.почта: geltcer.bi@dvfu.ru, Сайт: www.dvfu.edu.ru

Подпись д-ра мед. наук, профессора
Гельцера Бориса Израильевича заверена
начальник отдела кадров

«12 » ноября 2021 г.

