

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата медицинских наук, доцента кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации Лучниковой Татьяны Андреевны на докторскую работу Котовой Олеси Олеговны «Генетические аспекты формирования осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой», представленную к защите в объединённый совет по защите докторской 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 докторской

Бронхиальная астма (БА) – многофакторное, патогенетически гетерогенное заболевание, занимающее ведущие позиции в структуре респираторной патологии. Широко известно, что течение БА в значительной степени подвержено влиянию факторов внешней среды, включая атмосферные условия, прежде всего, температуру и влажность воздуха. Опубликованные работы свидетельствуют, что увеличение влажности приводит к росту случаев обострения заболевания и обращаемости за медицинской помощью. Вдыхание сухого, как правило, охлаждённого воздуха, также способно приводить к аналогичным эффектам, в особенности при физических нагрузках, когда кондиционирующие возможности органов дыхания могут оказаться недостаточными. Согласно ранее сделанным наблюдениям, существенная часть больных БА может быть в большей степени восприимчива к действию атмосферных триггеров, в том числе, к колебаниям уровня влажности, что делает проблему актуальной для изучения в аспекте поиска патогенетических механизмов осмотической гиперреактивности дыхательных путей, а также формирования новых подходов к терапевтической коррекции данного феномена.

На сегодняшний день установлено, что изменение влажности воздуха может приводить к изменению осмотического давления жидкости на поверхно-

сти дыхательных путей. При этом считается, что одну из ключевых ролей в рецепции колебаний осмотического давления в организме человека играют некоторые белки – представители ваниллоидного подсемейства каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRPV). Несмотря на то, что данные каналы с каждым годом привлекают всё большее внимание исследователей по причине вероятной вовлеченности во многие физиологические и патологические процессы в респираторном тракте, их участие в формировании осмотической гиперреактивности дыхательных путей остается неизученным. С этой точки зрения работа Котовой О.О., направленная на изучение влияния однонуклеотидных полиморфизмов генов осмочувствительных TRPV-каналов на формирование гиперреактивности дыхательных путей при действии гипо- и гиперосмотических стимулов, а также на уточнение уровня экспрессии данных генов в верхних и нижних дыхательных путях у больных БА с осмотической гиперреактивностью, является актуальной и вносит существенный вклад в понимание причин изменённой чувствительности респираторного тракта к осмотическим триггерам, и, кроме того, раскрывает потенциал практического применения полученных результатов в пульмонологии.

Научная новизна основных выводов и результатов.

Научная новизна исследования заключается в характеристике влияния некоторых полиморфизмов генов *TRPV1*, *TRPV2* и *TRPV4* на клинико-функциональные особенности течения БА и формирование у больных гиперреактивности дыхательных путей к гипо- и гиперосмотическим стимулам. Автором впервые была продемонстрирована взаимосвязь осмотической гиперреактивности и уровня экспрессии генов осморецепторов *TRPV1* и *TRPV2* в респираторном эпителии.

Котовой О.О. впервые разработаны технологии прогнозирования риска развития гипоосмотической гиперреактивности бронхов, исходя из индивидуальных клинико-функциональных характеристик пациента и наличия генетических полиморфизмов *TRPV2*. Вместе с этим, установлено, что совокупность таких параметров, как тяжесть БА, выраженность бронхоконстрикторного эффек-

та и полиморфизм rs7217735 гена *TRPV2* способны предопределять сезонную потерю контроля над БА в периоды высокой влажности атмосферного воздуха, на основании чего также разработана прогностическая модель.

Теоретическая и практическая значимость

В диссертации доказаны взаимосвязи генетических особенностей рецепторов ваниллоидного подсемейства TRPV как с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей, так и с некоторыми клинико-функциональными параметрами пациентов с БА. Продемонстрированные ассоциативные связи и закономерности вносят существенный вклад в расширение фундаментальных знаний о бронхиальной астме.

Полученные результаты генетического анализа позволяют более детально понять механизмы, с помощью которых реализуется ответная реакция дыхательных путей при воздействии гипо- или гиперосмотических стимулов. Понимание этих теоретических основ даёт толчок для разработки программ и способов вторичной профилактики потери контроля и обострений БА в определенные сезоны года, что представляет уже практическую значимость.

Автором были предложены и успешно внедрены в работу консультативно-диагностического и пульмонологического отделений Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» новые способы персонализированного прогнозирования осмотической гиперреактивности дыхательных путей, а также контроля БА с использованием молекулярно-генетических предикторов. Указанные способы обеспечивают возможность проведения заблаговременной коррекции базисной терапии заболевания для предотвращения ухудшения симптомов и функциональных показателей во влажный сезон года.

Значимость полученных результатов для развития медицинской науки

Полученные Котовой О.О. результаты несомненно имеют как теоретическую, так и практическую значимость для медицинской науки. Диссертационная работа открывает перспективы дальнейшего изучения молекулярных механизмов развития осмотической гиперреактивности дыхательных путей, а также

поиск новых соединений для создания препаратов таргетной терапии данного фенотипа БА.

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

Автором чётко сформулированы цель, задачи и положения, выносимые на защиту. Использованные в диссертационной работе методы исследования адекватны поставленным задачам, современны и информативны. Выборка больных репрезентативна для получения статистически значимых результатов (300 больных БА лёгкой и средней степени тяжести). Полученные результаты изложены последовательно, покреплены таблицами и рисунками и обосновывают сформулированные выводы и положения, выносимые на защиту. Структурно диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка основных сокращений и списка использованной литературы. Каждый раздел работы оформлен в соответствии с ГОСТ. Соискателем проработано 235 источников литературы, в том числе в достаточном количестве опубликованных за последние 5 лет.

Результаты исследования представлены в 8 печатных работах, в том числе в 3 – опубликованных в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований. Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертационной работы.

Замечания в диссертационной работе не носят принципиального характера и сводятся к следующему:

1. На рисунке 24 не отражена достоверность проверяемых признаков (Р).
2. В текстах диссертации и автореферата имеются отдельные стилистические погрешности.

Так же хотелось бы получить ответы на некоторые вопросы:

1. В тексте встречается упоминание об экспериментальной терапии селективными антагонистами TRPV1. Проводились ли подобные исследования в

отношении антагонистов каналов TRPV2 и TRPV4, полиморфизмы которых показали наибольшую взаимосвязь с гипоосмотической гиперреактивностью?

2. Пациенты, принимавшие участие в исследовании полиморфизма генов из назального и бронхиального эпителия, принимали ли участие в исследовании полиморфизма генов в плазме крови? Была ли выявлена взаимосвязь между полиморфизмами генов в плазме крови и в назальном и бронхиальном эпителии?

3. При расчете математической модели, отражающей зависимость вероятности возникновения гипоосмотического бронхоспазма от тяжести БА, выраженности бронхолитического эффекта ($\Delta\text{ОФВ1}$) на ингаляцию β_2 -агониста (сальбутамола), а также генотипа по ОНП rs1129235 гена TRPV2 Полученная вероятность Р соотносится с граничным значением 0,46. В случае $P>0,46$ можно говорить о повышенном риске развития ГРДП на гипоосмотический стимул. Если $P=0,46$, говорит ли это повышенном или пониженном риске развития ГРДП на гипоосмотический стимул.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертации рекомендовано использовать в практической деятельности врачей-пульмонологов поликлинического и стационарного звена, а также в учебных программах при подготовке специалистов соответствующего профиля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Котовой Олеси Олеговны «Генетические аспекты формирования осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой» является самостоятельно выполненной законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи по изучению молекулярных механизмов осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных БА и разработке способов её персонализированного прогнозирования, имеющей значение для развития медицинской науки по направлению «Пульмонология». Она соответствует требованиям к диссертации

циям 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

кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Лучникова Татьяна Андреевна

«30» ноябрь 2021 г.

Адрес: 675006, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95, тел: 8 (914) 561-34-47, эл.посы: tanechkaluch89@mail.ru, сайт: www.amursma.ru

Подпись канд. мед. наук, Лучниковой Т.А. заверяю
начальник отдела кадров 

«ЗО» Надежда 2021 г.

