

## **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 Костровой Ирины Владимировны на диссертационную работу Гассан Дины Анатольевны «Клинико-генетические особенности тяжелой бронхиальной астмы», представленную к защите в объединённый совет по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук Д 999.199.02 при ДНЦ ФПД и ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология (медицинские науки)

### **Актуальность исследования**

Бронхиальная астма (БА) является одной из наиболее актуальных проблем современной пульмонологии в связи с высоким уровнем распространенности, временной или стойкой утратой трудоспособности, снижением качества жизни больного и высоким процентом смертности. В настоящее время в мире этим заболеванием страдает более 300 млн. человек. На долю тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации приходится 15-20 %.

Особую актуальность данная проблема приобретает в условиях Сибири и Дальнего Востока на территории с низкой численностью населения и ограниченными ресурсами в обеспечении доступности медицинской помощи.

В современной литературе активно обсуждаются возможные причины, влияющие на достижение контроля над симптомами бронхиальной астмы

Из литературных источников известно, что одним из основных патофизиологических факторов, существенно влияющим на характер течения и прогноз бронхиальной астмы у пациентов, проживающих в условиях низких сезонных температур Сибири и Дальнего Востока выступает феномен холодовой гиперреактивности дыхательных путей. В тоже время причины развития и механизмы поддержания холодовой бронхоконстрикции до настоящего времени являются предметом изучения и дискуссии.

По одной из версий персистирующее бронхиальное воспаление и оксидативный стресс усложняют достижение контроля и обеспечивают высокий риск осложнений у больных бронхиальной астмой с сопутствующей холодовой гиперреактивностью дыхательных путей.

Также имеются сведения о том, что холодовую гиперреактивность дыхательных путей можно объяснить экспрессией в дыхательных путях ионного канала *TRPM8*, являющимся терморцептором, который активируется под воздействием холода.

В связи с этим, данное исследование, основанное на комплексном подходе изучения клинико-функциональных и генетических особенностей тяжелой бронхиальной астмы представляется чрезвычайно актуальным для медицинской науки и практики.

### **Научная новизна основных выводов и результатов**

Автором впервые детально проанализированы особенности клинико-функционального течения тяжелой бронхиальной астмы с сопутствующей холодовой гиперреактивностью дыхательных путей.

Также была установлена взаимосвязь между степенью тяжести, контролем, вентиляционной функцией легких, паттерном бронхиального воспаления и холодовой гиперреактивностью дыхательных путей у больных тяжелой бронхиальной астмой.

Безусловной новизной является доказательство участия однонуклеотидного полиморфизма rs11562975 гена *TRPM8* в снижении легочной функции с появлением необратимого компонента обструкции у больных бронхиальной астмой. А также, что злоупотребление курением больными бронхиальной астмой носителями аллеля С в генотипе по однонуклеотидному полиморфизму rs11562975 гена *TRPM8* повышает риск развития тяжелых обструктивных нарушений.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты исследования представляют ценность для фундаментальной науки и практической медицины, дополняя теоретические представления о течении тяжелой бронхиальной астмы с сопутствующей холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. Установлена связь между отсутствием контроля, неэффективностью стандартной базисной терапии у больных тяжелой бронхиальной астмой и характером бронхиального воспаления, а также с наличием холодовой гиперреактивности бронхов.

Автором убедительно обоснована целесообразность использования вариантов паттернов бронхиального воспаления для выбора оптимальных схем комбинированной терапии. А именно, что больным тяжелой бронхиальной астмы с наличием холодовой гиперреактивности дыхательных путей и смешанным типом бронхиального воспаления рекомендована терапия ИГКС/ДДБА в сочетании с длительно действующим антихолинергическим препаратом.

Высоко значимыми являются результаты генетического исследования. Установлено, что носительство аллеля С в генотипе по полиморфизму rs11562975 гена холодового рецептора *TRPM8* у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов связано с ухудшением проходимости дыхательных путей и появлением необратимой бронхиальной обструкции. А больным бронхиальной астмой злоупотребляющим курением,

имеющим аллель С в генотипе, необходимо проведение антисмокинговых программ для профилактики возникновения тяжелой бронхиальной астмы.

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

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу пульмонологического отделения Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания. Материалы диссертации рекомендуется использовать в образовательном процессе медицинских учреждений высшего профессионального образования по терапевтическим направлениям и практическом здравоохранении.

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

Исследование выполнено на репрезентативном контингенте больных. Объем выборки статистически обоснован. В работе использован широкий круг адекватных поставленным задачам методов клинического, функционального, инструментального и лабораторного исследований. Подробная клиничко-функциональная характеристика обследованного контингента больных свидетельствует о высоком теоретическом и практическом уровне подготовки автора.

В работе применен современный статистический аппарат, все математические вычисления автоматизированы, что практически исключает возможность ошибок. Логический анализ данных статистической обработки выполнен корректно и подкреплён литературными данными. Выводы аргументированы, соответствуют задачам исследования и положениям, выносимым на защиту. Практические рекомендации четко сформулированы и могут использоваться как в профильных стационарах, так и в амбулаторной

практике врачами общей практики. Доля участия автора в сборе материала – 90%, в анализе и систематизации данных – 90%.

Диссертация имеет традиционную структуру и представлена введением, литературным обзором, описанием материалов и методов исследования, двумя главами результатов собственных исследований, заключением, выводами, практическими рекомендациями и библиографическим списком.

Работа выполнена на 131 странице машинописного текста, содержит 36 таблиц и 20 рисунков. Список литературы содержит 223 работы отечественных и зарубежных авторов.

Во введении раскрыты актуальность и степень разработанности темы исследования, научная новизна. Точно и корректно сформулированы цель, задачи исследования и основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлены современные взгляды на проблему тяжелой бронхиальной астмы и приведен подробный анализ научных работ отечественных и зарубежных авторов по данной тематике.

Во второй главе приведены валидизированные методы, использованные в исследовании. Представлена подробная клинко-функциональная характеристика больных тяжелой бронхиальной астмой с наличием и отсутствием холодовой гиперреактивности дыхательных путей.

Третья и четвертая главы посвящена анализу собственных результатов исследования. В третьей главе представлены новые данные характеризующие клинко-функциональные особенности, профиль бронхиального воспаления, функционально-ферментативную активность нейтрофильный лейкоцитов у больных тяжелой бронхиальной астмой. Показаны результаты применения различных режимов противовоспалительной терапии у больных тяжелой бронхиальной астмой с ХГДП и разным профилем бронхиального воспаления.

Четвертая глава посвящена исследованию влияния полиморфизма C.750G> гена TRPM8 на функциональное состояние респираторной системы

у больных тяжелой бронхиальной астмой. В заключении подведены итоги исследования, сделаны выводы и практические рекомендации.

В отечественных и зарубежных изданиях по теме диссертации автором опубликовано 13 работ, среди которых 7 – в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК для публикации результатов диссертационного исследования.

Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

Принципиальные замечания к диссертации Гассан Д.А. отсутствуют. В то же время хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Чем вы можете объяснить более низкий контроль и высокую частоту обострений заболевания у больных тяжелой бронхиальной астмой со смешанным типом воспаления?

2. Как вы объясните отсутствие динамики со стороны эозинофилов в группе со смешанным паттерном воспаления после терапии ИГКС/ДДБА в комбинации с тиотропия бромидом?

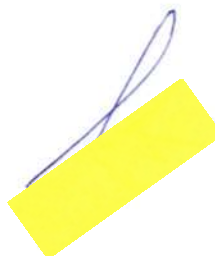
### **Заключение**

Таким образом, диссертация Гассан Дины Анатольевны «Клинико-генетические особенности тяжелой астмы», является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи посвящённой изучению клинико-функциональных и генетических особенностей тяжелой бронхиальной астмы, имеющей значение для развития пульмонологии, что 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 с внесенными изменениями, утвержденными Постановлением Правительства Российской Федерации от 1

октября 2018 года, а сам соискатель заслуживает присвоения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 - пульмонология (медицинские науки).

### Официальный оппонент

к.м.н., доцент кафедры  
госпитальной терапии с курсом  
фармакологии Федерального  
государственного бюджетного  
образовательного учреждения  
высшего образования  
«Амурская государственная  
медицинская академия»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации




И.В. Кострова

«*d*» октября 2019 г.

Адрес: 675000, г. Благовещенск, ул. Горького,95. Тел. 8(909)814-38-33.  
Email: kiv005.costrova@yandex.ru

Начальник отдела кадров:  
Подпись Костровой И.В. заверяю

 А.О. Павловская

« » октября 2019 г.

