

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации Зайковой-Хелимской Ирины Васильевны 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 на сегодняшний день является одним из самых распространённых гетерогенных заболеваний, от которого страдают пациенты разных возрастных групп. На тяжелую бронхиальную астму приходится 5-20% от всех ее случаев.

На основании многочисленных исследований известно, что персистирующее воспаление дыхательных путей является одним из основных факторов, определяющих тяжесть течения, трудности в достижении контроля и высокий риск обострения данного заболевания на фоне постоянного воздействия факторов окружающей среды. Феномен холодовой гиперреактивности бронхов в условиях низких сезонных температур Сибири и Дальнего Востока у подавляющей части больных бронхиальной астмой выступает в качестве основного патофизиологического фактора, определяющего несостоятельность достижения контроля. Однако

причины и механизмы холодовой гиперреактивности дыхательных путей до конца не определены. Согласно современным литературным данным ранее уже была установлена роль полиморфизма однонуклеотидного полиморфизма rs11562975 гена *TRPM8* в формировании данного феномена.

Таким образом, определение клинико-функциональных параметров, особенностей бронхиального воспаления, а также изучение генетических особенностей у больных тяжелой бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью являются актуальными задачами.

Научная новизна основных выводов и результатов

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что на основании углубленного анализа впервые получены данные о особенностях клинического течения и уровне нарушений функции легких у больных тяжелой бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. Определена взаимосвязь между тяжестью заболевания, степенью контроля, нарушением вентиляционной функцией лёгких, типом бронхиального воспаления и наличием холодовой гиперреактивности дыхательных путей у больных тяжелой бронхиальной астмой.

В исследовании также было доказано участие ОНП rs11562975 гена холодового рецептора *TRPM8* в снижении лёгочной функции с появлением необратимого компонента обструкции у больных бронхиальной астмой. Впервые установлено, что злостные курильщики больные бронхиальной астмой носители аллеля С в генотипе по ОНП rs11562975 гена *TRPM8* подвержены риску развития тяжелых обструктивных нарушений.

Теоретическая и практическая значимость

Теоритическая значимость полученных результатов исследования состоит в том, что автором показано, что у больных тяжелой бронхиальной

астмой с сопутствующей холодовой гиперреактивностью дыхательных путей, отсутствие желаемого контроля заболевания и неэффективность проводимой противовоспалительной терапии связаны с характером бронхиального воспаления.

В ходе генетического исследования было выявлено, что носительство аллеля С в генотипе по исследуемому полиморфизму гена *TRPM8* у больных бронхиальной астмой с сопутствующей холодовой гиперреактивностью дыхательных путей, связано с ухудшением проходимости дыхательных путей и появлением необратимой бронхиальной обструкции.

Практическая значимость заключается в том, что варианты воспалительных паттернов бронхов у больных тяжелой бронхиальной астмой могут быть использованы для подбора оптимальных режимов противовоспалительных комбинированной терапии. Больным тяжелой бронхиальной астмой со смешанным паттерном бронхиального воспаления и холодовой гиперреактивностью дыхательных путей предпочтительна терапия ИГКС/ДДБА в сочетании с длительно действующим антихолинергическим препаратом. Также больным бронхиальной астмой, носителям аллеля С в генотипе по ОНП rs 11562975 гена *TRPM8*, а также злоупотребляющим курением, рекомендовано проведение антисмокинговых программ для профилактики возникновения тяжелой формы заболевания.

Значимость полученных результатов для развития медицинской науки

Результаты диссертационного исследования были внедрены в работу пульмонологического отделения Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, а также могут быть использованы в работе пульмонологов и специалистов терапевтического профиля для выбора тактики ведения больных тяжелой бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей.

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

Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста, иллюстрирована 20 рисунками, содержит 36 таблиц. В списке литературы 223 работы отечественных и зарубежных авторов.

В диссертации ясно сформулированы цель, задачи исследования и положения, выносимые на защиту. Положения выносимые на защиту, сформулированы корректно. Для решения поставленных задач использованы современные клинико-функциональные и лабораторные методы исследования. Полученные научные выводы соответствуют поставленным целям и задачам работы, отражают новизну и практическую значимость результатов. Достоверность полученных результатов доказывается, помимо использования современных методов исследования, репрезентативным контингентом обследованных больных, а также применением современных методов статистического анализа. По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в которых достаточно полно изложены основные положения диссертации, в том числе 7 - в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней.

Структура диссертации традиционна. Во введении автор обосновывает актуальность, новизну и практическую значимость проведенных исследований, формулирует цель и задачи работы. В обзоре литературы проведен подробный анализ современных научных работ по исследуемой тематике, отражающих современные взгляды на тяжелую бронхиальную астму. Во второй главе изложены методы исследования, приведена подробная клиническая характеристика обследованного контингента. В третьей главе последовательно изложены полученные

автором новые данные, характеризующие особенности клинической картины заболевания, профиль бронхиального воспаления, функционально-ферментативную активность нейтрофилов у больных тяжелой бронхиальной астмой. А также освещены результаты применения различных режимов противовоспалительной терапии у больных тяжелой бронхиальной астмой с холодной гиперреактивностью дыхательных путей и разным профилем бронхиального воспаления. Четвертая глава посвящена изучению эффектов полиморфизма C.750G> гена *TRPM8* на функциональное состояние респираторной системы у больных тяжелой бронхиальной астмой.

В заключении автор проводит обсуждение полученных результатов, глубоко их анализирует, сопоставляя их с данными литературы, определяет значение каждого из полученных фактов. Выводы, сделанные автором, логично вытекают из материалов исследования и соответствуют цели и поставленным научным задачам. Практические рекомендации, сделанные на основании результатов проведенной работы, отличаются конкретностью и могут быть использованы как в работе пульмонологических отделений, так и на амбулаторном этапе врачами общей практики.

Работа оформлена в соответствии с современными требованиями, изложена грамотно и хорошим литературным стилем.

Автореферат диссертации полностью соответствует содержанию диссертации.

В ходе изучения диссертационного исследования возникли следующие вопросы, которые не повлияли на общее положительное впечатление от научной работы:

1. Каким образом проводился дифференциальный диагноз между тяжелой бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких у пациентов с нейтрофильным типом воспаления?

2. Почему в исследование, направленное на определение влияния полиморфизма c.750G> C (rs11562975) гена холодowego рецептора *TRPM8* на

снижение функции легких у больных бронхиальной астмой не были включены пациенты с тяжелой формой?

3. Во всех группах сравнения преобладают женщины. Чем вы можете объяснить данный факт и проводили ли Вы сравнительный анализа частоты встречаемости изучаемых генов по половому признаку

Заключение

Таким образом, диссертация Гассан Дины Анатольевны «Клинико-генетические особенности тяжелой астмы», является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, посвящённой изучению клинических особенностей, характера бронхиального воспаления, роли холодовой гиперреактивности дыхательных путей, влияния ОНП rs11562975 гена холодового рецептора *TRPM8* на формирование тяжелой бронхиальной астмой и вкладу этих факторов в достижение контролируемого течения болезни, 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:

доктор медицинских наук, профессор
кафедры госпитальной терапии
Федерального государственного
бюджетного образовательного

учреждения высшего образования
«Дальневосточный государственный
медицинский университет»
Министерства Здравоохранения
Российской Федерации



И.В. Зайкова-Хелимская

« 17 » сентября 2019 г.

Адрес: 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского,35. Тел.89147760680,
E-mail: irinavh@mail.ru

Начальник управления кадрами:

Подпись И.В. Зайковой-Хелимской заверяю

ФИО



«17 » сентября 2019 г.

