

## «УТВЕРЖДАЮ»

Директор Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор



Шпрах В.В.

«06» сентября 2019 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации: Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, о научной и практической ценности диссертации Гассан Дины Анатольевны на тему «Клинико-генетические особенности тяжелой бронхиальной астмы» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология.

### Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Гассан Д.А. посвящена изучению особенностей клинической картины, профиля бронхиального воспаления, холодовой гиперреактивности дыхательных путей и эффекта гена холодового рецептора *TRPM8* в достижении контроля заболевания у больных тяжелой бронхиальной астмой. Тяжелая бронхиальная астма, несмотря на успехи,

достигнутые в терапии бронхиальной астмы в целом, остается одной из сложнейших проблем современной пульмонологии. Данный факт обусловлен недостаточным пониманием патогенетических механизмов, приводящих к формированию тяжелой бронхиальной астмы (БА), трудностью в подборе адекватной терапии и достижении контроля заболевания. Одним из патогенетическим механизмом формирования тяжелой БА является сочетание генетической детерминированности с генерацией свободных радикалов, способствующих нестабильности бронхиального воспаления, изменяющейся под воздействием различных триггеров. В данном контексте, интерес вызывает фенотип бронхиальной астмы с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП), распространенный в условиях низких сезонных температур Сибири и Дальнего Востока. Ранее было установлено, что данный феномен затрудняет достижение контролируемого течения заболевания и имеет сложности в терапии современными комбинированными противоастматическими препаратами. Однако влияние феномена ХГДП в сочетании с характером воспаления бронхов на течение заболевания, достижение и поддержание контроля у больных тяжелой бронхиальной астмой ранее не изучалось. Кроме того, большой интерес вызывает изучение влияния генетических факторов, а именно однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) гена холодового рецептора TRPM8 на формирование и течение тяжелой бронхиальной астмы.

Вышеизложенное убедительно свидетельствует о том, что диссертационная работа Гассан Д.А. является актуальным исследованием в области фундаментальной и практической медицины.

#### **Связь с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационное исследование выполнено в рамках государственного задания НИР: «Нейрогуморальные и клеточно-молекулярные механизмы нарушений функции дыхательных путей при хронических воспалительных болезнях органов дыхания» (№ гос. регистрации 01201465957).

### **Новизна исследования полученных результатов**

Автором впервые установлены клинические и определенные морфо-функциональные особенности течения болезни у больных тяжелой формой БА и сопутствующей ХГДП. Показана взаимосвязь между тяжестью заболевания, степенью его контроля, нарушением вентиляционной функцией лёгких, паттерном бронхиального воспаления и наличием холодовой гиперреактивностью дыхательных путей у больных тяжелой бронхиальной астмой.

Впервые доказано участие ОНП rs11562975 гена холодового рецептора *TRPM8* в снижении лёгочной функции с появлением необратимого компонента обструкции у больных БА. Также установлено, что злоупотребление курением у больных бронхиальной астмой носителей аллеля С в генотипе по ОНП rs11562975 гена *TRPM8* связано с риском развития тяжелых обструктивных нарушений у больных БА.

### **Теоретическая и практическая значимость полученных автором диссертации результатов**

Теоретическая значимость полученных Гассан Д.А. в диссертационном исследовании результатов заключается в следующем: автор доказал прямую связь между характером бронхиального воспаления, наличием холодовой гиперреактивности дыхательных путей у больных тяжелой формой БА с отсутствием достижения контроля и низкой эффективностью стандартной противовоспалительной терапии.

Важное значение имеют установленные факты, касающиеся полиморфизма гена *TRPM8*, а именно, носительства аллеля С в генотипе по ОНП rs11562975 гена холодового рецептора *TRPM8* у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей, который способствует появлению у больных более выраженных нарушений проходимости дыхательных путей с дальнейшим формированием необратимого компонента бронхиальной обструкции. Автором наглядно показано, что

злоупотребление курением у больных бронхиальной астмой носителей аллеля С в генотипе по ОНП rs11562975 гена TRPM8 связано с риском развития тяжелых обструктивных нарушений. Данная категория больных нуждается в проведении антисмокинг-программ.

Практическая значимость заключается в том, что варианты воспалительных паттернов бронхов у больных тяжелой БА могут быть использованы для подбора оптимальных режимов противовоспалительных комбинированной терапии. Больным тяжелой БА, смешанным паттерном бронхиального воспаления и наличием холодовой гиперреактивности дыхательных путей предпочтительна терапия ИГКС/ДДБА в сочетании с длительно действующим антихолинергическим препаратом.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы в медицинской науке и практике**

Результаты и выводы диссертационного исследования внедрены в работу пульмонологического отделения клиники ДНЦ ФПД, а также могут быть использованы в работе практических врачей лечебно-профилактических учреждений здравоохранения терапевтического профиля для оптимизации тактики ведения больных тяжелой бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. Полученные новые важные научные данные по клинко-патогенетическим особенностям тяжелой БА могут быть использованы в учебных программах по подготовке и повышению квалификации врачей-пульмологов и аллергологов.

#### **Обоснованность и достоверность полученных результатов**

В основу работы положены принципы доказательной медицины в соответствии с современными представлениями о диагностике и лечении бронхиальной астмы. Степень достоверности полученных в работе результатов определяется контингентом исследования, достаточным объемом набранного материала, репрезентативностью выборки, применением совре-

менных методов исследования и использованием статистической программы обработки полученных данных. В основу работы положено обобщение и анализ практических результатов исследования и передового опыта. Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается последовательностью изложения материалов, общей методологической платформой, взаимосвязью выводов, поставленных задач и положений, выносимых на защиту.

### **Оценка содержания диссертации, её завершённость в целом**

Диссертационная работа структурирована в соответствии с поставленными целью и задачами исследования. Диссертация изложена на 131 странице, содержит 36 таблиц и 20 рисунков. Диссертация состоит из введения, 4 глав, включая обзор литературы, материалы и методы исследования, 2 главы результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, содержащего 223 работы отечественных и зарубежных авторов, что позволяет судить о достоверности полученных результатов и высокой значимости выполненного диссертационного исследования.

Во введении раскрыта актуальность исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

В литературном обзоре проведен исчерпывающий анализ современной научной литературы по исследуемому вопросу с привлечением достаточного числа современных публикаций.

В главе «Материалы и методы» подробно охарактеризованы используемые методы исследования. Выбранные методы исследования и статистической обработки данных соответствуют поставленным задачам. Подробно описана клиническая характеристика сформированных 2-х групп больных тяжелой бронхиальной астмой с наличием и отсутствием холодовой гиперреактивности дыхательных путей.

В третьей главе выявлены особенности клинической картины заболевания у больных тяжелой бронхиальной астмой. А также освещены результаты применения различных режимов противовоспалительной терапии у больных тяжелой бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей и разным профилем бронхиального воспаления.

В четвертой главе показаны эффекты полиморфизма C.750G> гена TRPM8 на функциональное состояние респираторной системы у больных тяжелой бронхиальной астмой.

В разделе «Заключение» автором дан анализ полученных результатов по теме диссертации. Завершают работу четко сформулированные выводы, практические рекомендации и библиографический список.

#### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации отражает основные результаты проведенного диссертационного исследования.

#### **Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 7 – в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней.

#### **Замечания и вопросы по диссертации**

Замечания по диссертации касаются лишь встречающихся опечаток, что не влияет на положительную оценку диссертационной работы.

#### **Заключение**

Таким образом, диссертация Гассан Дины Анатольевны «Клинико-генетические особенности тяжелой бронхиальной астмы», является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, посвященной изучению клинических особенностей, ха-

рактера 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. Выполненное исследование имеет важное прикладное значение в поиске подходов к лечению больных тяжелой БА. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, установленным п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённым постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 (с изменениями от 1.10.2018 г.), а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология.

Отзыв обсуждён на заседании кафедры клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 9 от «2» сентября 2019 г.

Заведующий кафедрой клинической  
аллергологии и пульмонологии  
Иркутской государственной медицинской  
академии последипломного образования -  
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,  
профессор, д.м.н., заслуженный врач РФ

Б.А. Черняк

Адрес: 664049, Сибирский федеральный округ, Иркутская область, гор.  
Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100. Тел: +7 (3952) 46-53-26; факс  
+7(3952) 46-28-01; email: irkmapo@irk.ru

