

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Смирновой Ольги Валентиновны, заведующей лабораторией клинической патологической физиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» – обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» на диссертационную работу Кнышовой Веры Васильевны «Иммунно-метаболические механизмы прогрессирования хронической обструктивной болезни легких», представленную к защите в объединенный совет по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 99.0.062.02 при ДНЦ ФПД и ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность диссертационного исследования

Представленное исследование имеет несомненную значимость в современных реалиях. Общая распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в мире составляет 11,7%, а заболеваемость в течение последних 20 лет возросла на 68,9 %. В России распространенность ХОБЛ в общей популяции составляет 15,3%, при этом официально диагноз регистрируется в 16 раз реже. Медико-социальная значимость ХОБЛ обусловлена снижением качества жизни пациентов, ростом затрат системы здравоохранения на пожизненное применение лекарственных препаратов, дорогостоящую экстренную медицинскую помощь, длительные периоды нетрудоспособности и выплаты по инвалидности. Несмотря на достигнутые успехи в изучении патогенеза ХОБЛ механизмы прогрессирования бронхообструктивного синдрома, который является основным патофизиологическим нарушением при данном заболевании, освещены не в полной мере.

Ключевую роль в патогенезе ХОБЛ играет системный воспалительный процесс, включающий комплекс иммунных и биохимических нарушений. Важное значение придается участию сигнальных молекул и их рецепторов в регуляции системного воспаления, их роли в контроле рисков развития и осложнения бронхиальной обструкции. В связи с этим актуально изучение

метаболических и сигнальных путей развития системного воспаления при ХОБЛ, что необходимо для установления перспективных молекулярных мишеней терапии, предикторов рисков утяжеления заболевания.

Диссертационное исследование Кнышовой В.В. решает важную научную проблему, связанную с патофизиологией хронического воспаления при ХОБЛ - регуляция системного воспаления, выявление иммуно-метаболических предикторов степени тяжести, определение их роли в развитии легочной гиперинфляции и утяжелении болезни.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Основные научные положения исследования, проиллюстрированные таблицами и рисунками, вытекающие из них выводы и практические рекомендации аргументированы, достоверны и не вызывают сомнений, так как базируются на достаточном клиническом материале (237 пациентов с ХОБЛ и 32 здоровых человека). Работа проведена на высоком методическом уровне при использовании оптимального дизайна с рациональным формированием групп наблюдения. Анализируемый материал обобщен и обработан с применением современных статистических методов, что позволяет обосновать достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций. Статистическая обработка материала проводилась в полном соответствии с современными требованиями к анализу материалов научных исследований. Выводы конкретны, сформулированы на основании задач и полностью соответствуют фактическому материалу. Основные положения работы имеют научное и практическое значение.

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в получении исходных данных, апробации результатов проводимого исследования, обработке и интерпретации полученных данных, подготовке научных публикаций по теме выполняемой работы и оформлении текста диссертационного исследования.

Полученные в результате исследования данные представлены в 38 печатных работах, из них 19 – в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 1 монография, 1 патент на изобретение, 3 свидетельства о государственной регистрации баз данных.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что объем клинических исследований и наблюдений, теоретических расчетов был достаточен для

обоснования степени достоверности положений, выводов и практических рекомендаций, изложенных в диссертации.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертационном исследовании Кнышовой В.В. впервые сопоставлены иммуно-метаболические нарушения и состояние легочной функции у пациентов с ХОБЛ разной степени тяжести, в результате чего разработана концепция иммуно-метаболических механизмов прогрессирования заболевания.

Автором выявлена мультитипность иммунорегуляторных путей при ХОБЛ стабильного течения, которая характеризуется развитием воспаления по Th1, Th17 и смешанному Th1/Th17 иммунологическим фенотипам с соответствующими цитокиновыми профилями. В работе впервые показано, что при ХОБЛ нарушение бронхиальной проходимости I степени сопряжено с бронхитическим фенотипом заболевания и сопровождается Th1 типом иммунного ответа, а механизмом прогрессирования патологического процесса с формированием эмфизематозного фенотипа ХОБЛ является системное воспаление, развивающееся по Th17 иммунорегуляторному пути.

Несомненной новизной исследования являются новые знания о клеточно-молекулярных механизмах развития системной воспалительной реакции при ХОБЛ, существенно дополнившие имеющиеся в литературе сведения. В работе впервые изучены механизмы иммуно-метаболической регуляции развития системного воспаления по Th17 фенотипу опосредованные активацией классического IL-6R сигнального пути на Т-хелперах CD4⁺ и нейтрофилах, снижением экспрессии эндоканнабиноидных рецепторов 2 типа, модификацией состава жирных кислот мембраны иммунокомпетентных клеток, активностью синтеза провоспалительных липидных медиаторов лейкотриена B₄ и тромбоксана B₂.

Глубокий анализ массива данных позволил установить иммуно-метаболические механизмы развития легочной гиперинфляции и возрастания ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ. Впервые показана связь формирования легочной гиперинфляции с увеличением провоспалительных цитокинов IL-21, IL-17A; активацией классического IL-6R сигналинга; модификацией состава насыщенных, моноеновых и полиненасыщенных ЖК с накоплением в мембране иммунокомпетентных клеток n-6 и истощения пула n-3 полиненасыщенных ЖК.

Несмотря на фундаментальность данной работы, она предполагает использование результатов исследования в клинической медицине. В частности, разработанная автором модель прогрессирования ХОБЛ, позволяет прогнозировать течение заболевания и разрабатывать подходы к персонализированной терапии.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Результаты диссертационной работы В.В. Кнышовой обладают высокой теоретической и практической значимостью и вносят существенный вклад в изучение патофизиологических механизмов развития легочной гиперинфляции и формирование эмфизематозного фенотипа ХОБЛ. Автором с использованием комплексного методологического подхода определена патогенетическая значимость типа Т-хелперного иммунорегуляторного пути, экспрессии IL-6R и эндогенных каннабиноидных рецепторов 2-го типа на иммунокомпетентных клетках, модификации состава ЖК лейкоцитов и их метаболитов в развитии легочной гиперинфляции и возрастании ограничения скорости воздушного потока при утяжелении течения ХОБЛ. На основании полученных данных соискатель разработал концептуальную схему иммуно-метаболических механизмов прогрессирования хронической обструктивной болезни легких.

Практическая значимость результатов определяется разработанным на основании полученных данных способом оценки риска развития хронической обструктивной болезни легких. Большое практическое значение имеют предложенные автором критерии риска развития заболевания, которые послужат основой для разработки персонализированного подхода к лечению ХОБЛ.

Оценка содержания работы, ее завершенность.

Оформление диссертации соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011. Работа изложена на 182 страницах, включает 43 таблицы и 17 рисунков. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 237 источников, в том числе 60 русскоязычных и 177 иностранных.

Введение содержит описание актуальности, научной новизны и практической значимости диссертационного исследования. В главе 1, посвященной обзору литературы по исследуемой проблеме, приведены современные представления о патогенезе ХОБЛ. В обзоре выделены разделы, отражающие патофизиологию легочной функции, системного воспалительного

ответа, роль липидных медиаторов в регуляции системного воспаления при ХОБЛ. Обзор опирается на литературные данные последних лет и содержит критический анализ результатов проведенных в мире исследований.

Во 2-й главе изложена достаточно полная клиническая характеристика обследованного контингента, подробно описаны методы исследования. Первичные материалы отражены в зарегистрированных электронных базах данных. Методы исследования, используемые автором, адекватны поставленным задачам. Используются современные методы клинического, функционального и лабораторного обследования. Используются бодиплетизмография для оценки легочных объемов и емкостей легких, метод проточной цитометрии и иммуноферментного анализа для оценки широкого спектра провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, уровня экспрессии поверхностных маркеров на иммунокомпетентных клетках, метод газожидкостной хроматографии для определения состава жирных кислот мембраны лейкоцитов периферической крови. Полученные результаты следует считать достоверными, потому что обследованы репрезентативные группы больных ХОБЛ, материалы обработаны современными методами вариационной статистики и многомерными методами математического анализа.

Личный вклад диссертанта в решение научной проблемы следует признать максимальным. Достоверность полученных результатов определяет объективность выводов диссертационного исследования.

В 3-ей и 4-ей главе освещены результаты исследований легочной функции, системного воспаления, состава жирных кислот мембраны лейкоцитов и уровень оксигеназных производных при ХОБЛ. Показано преобладание эмфизематозного фенотипа при среднетяжелом и тяжелом течении ХОБЛ. Установлены Th1, Th1/Th17 и Th17 типы иммунного ответа с соответствующими цитокиновыми профилями и наиболее высокая частота встречаемости Th17 фенотипа при тяжелом течении ХОБЛ. Определена роль классического IL-6 сигналинга, в развитии системного воспаления по Th17 иммунорегуляторному пути и усиление нейтрофильного воспаления при ХОБЛ. Впервые показано снижение экспрессии эндоканнабиноидного CB2 рецептора при установленных типах Т-хелперного иммунного ответа у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ. Впервые получены данные об однонаправленной модификации состава жирных кислот мембраны лейкоцитов с увеличением доли насыщенных

жирных кислот, снижением доли мононенасыщенных жирных кислот и дисбалансом пула n-3 и пула n-6 полиненасыщенных жирных кислот, увеличении активности метаболических превращений жирных кислот и уровня провоспалительных липидных медиаторов (тромбоксана В2 и лейкотриена В4) при ХОБЛ с различными типами Т-хелперного иммунного ответа. Доказано, что формирование системного воспаления по Th17 иммунорегуляторному пути связано с дисбалансом в мембране иммунокомпетентных клеток насыщенных, мононенасыщенных, n-3 и n-6 полиненасыщенных жирных кислот, усилением метаболических превращений n-6 ПНЖК и интенсивной продукцией провоспалительных и бронхоконстрикторных эйкозаноидов.

В пятой главе приведены данные о клинико-функциональных особенностях течения ХОБЛ при установленных типах Т-хелперного ответа иммунной системы. Показано, что развитие Th17 типа иммунного ответа сопровождается увеличением ограничения скорости воздушного потока, частоты обострений и выраженности симптомов заболевания, частоты встречаемости эмфизематозного типа ХОБЛ. С использованием современного математического аппарата описаны модели взаимосвязи параметров функции внешнего дыхания и легочных объемов с параметрами системного воспаления, модификацией состава жирных кислот иммунокомпетентных клеток.

В заключении автором обосновывается представление об иммунологических и метаболических механизмах прогрессирования ограничения скорости воздушного потока и развития эмфизематозного фенотипа ХОБЛ, которые иллюстрируются в виде концептуальной схемы.

Выводы и практические рекомендации автора логически вытекают из представленного в диссертации материала и результатов его разностороннего анализа, являются обоснованными, достоверными и соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Результаты исследования представлены на научно-практических, регионарных, всероссийских, международных конференциях и могут быть использованы в практическом здравоохранении. Полученные в диссертации данные могут быть использованы в клинической практике для прогностической оценки течения ХОБЛ с целью персонализированного подхода к лечению.

Содержание автореферата соответствует основному содержанию диссертации. По материалам диссертации опубликовано 38 научных работ в

отечественной и зарубежной печати, в том числе 19 – в журналах из перечня ВАК и одна монография, в которых достаточно полно отражены основные положения диссертации, получен 1 патент и 3 свидетельства о регистрации баз данных.

Принципиальных замечаний нет. Мелкие недочеты в виде небольшого количества опечаток в тексте и в списке литературных источников не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

При изучении диссертации, в порядке дискуссии, к автору возник ряд вопросов:

1. Как вы можете объяснить разницу, что при ХОБЛ I преобладал бронхитический тип бронхиальной обструкции, а при ХОБЛ II и III эмфизематозный тип?

2. Почему происходит смена фенотипа иммунного ответа при изменении степени тяжести ХОБЛ и как это влияет на клиническое течение заболевания?

3. В работе указано изменение состава жирных кислот мембраны лейкоцитов в зависимости от фенотипа иммунного ответа. Что первично: изменение состава жирных кислот мембраны лейкоцитов с последующей сменой фенотипа иммунного ответа, или, наоборот, изменение фенотипа иммунного ответа при ХОБЛ приводит к перестройке мембраны лейкоцитов?

Заключение

Диссертационная работа Кнышовой Веры Васильевны «Иммуно-метаболические механизмы прогрессирования хронической обструктивной болезни легких», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, является самостоятельно выполненной законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная проблема изучения иммунологических и метаболических механизмов прогрессирования хронической обструктивной болезни легких.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, объему выполненных исследований работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (ред. от 26.01.2023), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Кнышова Вера Васильевна, заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий лабораторией клинической
патологической физиологии Федерального
государственного бюджетного научного
учреждения «Федеральный исследовательский
центр «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской
академии наук» – обособленное подразделение
«Научно-исследовательский институт
медицинских проблем Севера»



О.В. Смирнова

Адрес: 660022, Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
Тел. (391)228-06-62. e-mail: mpn@impn.ru, сайт: <http://impn.ru>

Подпись

д-ра мед. наук, О.В. Смирновой заверяю

Начальник отдела кадров

«17» ноября 2023 г.



личную подпись
_____ удостоверяю
Руководитель
группы кадров _____ О. И. Сусарева