

МИНЗДРАВ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)

Воровского ул., 64, Челябинск, Россия, 454092
тел.: (351) 232-73-71, (351) 240-20-20
e-mail: kanc@chelsma.ru, www.susmu.su
ОКПО 01965538, ОГРН 1027403890865,
ИНН 7453042876/КПП 745301001,

УТВЕРЖДАЮ



А.Г. Мирошниченко

_____ 2023

_____ 2023 № _____

На № _____ от _____ 20 _____

ОТЗЫВ

**ведущей организации о научно-практической значимости диссертации
Кнышовой Веры Васильевны на тему «Иммуно-метаболические механизмы
прогрессирования хронической обструктивной болезни легких», представленной на
соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности
3.3.3 – патологическая физиология (медицинские науки)**

Актуальность темы выполненной работы

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу наиболее распространенных хронических заболеваний легких, которым страдают около 300 миллионов человек в мире. Особенностью ХОБЛ является неуклонно прогрессирующее течение и гетерогенность заболевания, характеризующаяся рядом патофизиологических и клинико-функциональных фенотипов. Несмотря на достижения в области изучения патогенеза заболевания и разработки новых методов лечения, ХОБЛ остается серьезной социально-экономической проблемой здравоохранения. Актуальным с точки зрения подходов персонифицированной медицины остается вопрос прогнозирования прогрессирования бронхиальной обструкции у больных с имеющимся заболеванием. Согласно современным представлениям, важная роль в патогенезе ХОБЛ отводится системному воспалению с участием клеток адаптивного, врожденного звена иммунитета и легочной гиперинфляции, с которой связывают прогрессирование ограничения скорости воздушного потока. Считается, что клинические и функциональные различия при ХОБЛ связаны с поляризацией CD4⁺-клеток, в основе которой лежат регуляторные механизмы, опосредуемые сигнальными молекулами и мембраносвязанными рецепторами. Исследование характера системной воспалительной реакции, особенностей её регуляции на

клеточно-молекулярном уровне и состояния легочной функции, позволит выявить иммуно-метаболические механизмы прогрессирования ХОБЛ и системные биомаркеры ХОБЛ, которые могут быть использованы для прогнозной оценки течения патологического процесса и определения фенотипа заболевания. В связи с дефицитом информации относительно роли иммуно-метаболических механизмов в патогенезе нарушений легочной функции при ХОБЛ, работа Кнышовой В.В. представляет большую актуальность как для фундаментальной, так и для клинической медицины.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационное исследование Кнышовой В.В. «Иммуно-метаболические механизмы прогрессирования хронической обструктивной болезни легких» проводилось на базе клинического подразделения Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМВКЛ в рамках темы государственного задания «Механизмы иммуно-метаболической регуляции системной воспалительной реакции при хронических заболеваниях органов дыхания» (№ госрегистрации 01201352123). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМВКЛ (протокол № 5 от 18.09.2018 г.).

Областью исследования диссертации Кнышовой В.В. «Иммуно-метаболические механизмы прогрессирования хронической обструктивной болезни легких» является изучение клеточно-молекулярных механизмов системного воспаления и иммуно-метаболических механизмов формирования и прогрессирования хронической обструктивной болезни легких, что имеет большое социальное значение. Указанная область и способы исследования соответствуют паспорту специальности 3.3.3 – патологическая физиология (медицинские науки), а именно пунктам: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8.

Научная новизна исследования, полученных выводов и значимость практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование Кнышовой В.В. отличается научной новизной и отвечает запросам фундаментальной науки и практического здравоохранения. В работе впервые раскрыты иммуно-метаболические механизмы развития легочной гиперинфляции и снижения скорости воздушного потока при ХОБЛ. Показано, что механизмом прогрессирования ХОБЛ является развитие Th-17-зависимого иммунорегуляторного пути. Установлены клеточно-опосредованные механизмы реполяризации Т-хелперного ответа в сторону Th17-зависимого ответа при прогрессировании ХОБЛ, связанные с активацией классического IL-6R сигнального пути на

периферических CD4+-клетках, нейтрофильных гранулоцитах и увеличением экспрессии СВ2 рецепторов на мононуклеарных лейкоцитах.

Впервые установлена связь характера системного воспаления при ХОБЛ с модификацией состава жирных кислот мембраны иммунокомпетентных клеток. Показана ведущая роль насыщенной пальмитиновой и дигомо-γ-линоленовой ПНЖК в развитии системного воспаления по Th1-зависимому иммунорегуляторному пути. Доказана связь развития системного воспаления по Th17-зависимого ответа с дисбалансом насыщенных жирных кислот в виде накопления миристиновой, стеариновой и снижения арахидиновой, увеличением содержания октадекамоноеновой ЖК, предшественников эйкозаноидов n-6 ПНЖК и дефицитом n-3 ПНЖК, усилением синтеза провоспалительных липидных медиаторов лейкотриена В4, тромбоксана В2. В данной работе впервые показано, что прогрессирование ограничения скорости воздушного потока, обусловленное формированием легочной гиперинфляции, коррелирует с увеличением провоспалительных цитокинов IL-21, IL-17A; активацией классического IL-6R сигналинга, способствующего поляризации Т-хелперного иммунного ответа в сторону Th17-зависимых реакций и изменению функциональной активности нейтрофилов, и модификацией состава насыщенных, моноеновых, полиненасыщенных ЖК с накоплением в мембране иммунокомпетентных клеток n-6 ПНЖК и истощения пула n-3 ПНЖК.

Полученные Кнышовой В.В. данные позволили ей разработать новый способ прогнозирования развития хронической обструктивной болезни легких.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость исследования определяется раскрытием иммуно-метаболических механизмов снижения воздушного потока и прогрессирования патологического процесса у больных ХОБЛ; определением патогенетического значения 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 формировании легочной гиперинфляции и прогрессировании бронхиальной обструкции у лиц с ХОБЛ. Практическое значение имеет разработанный на основании данных диссертационного исследования способ оценки риска развития ХОБЛ.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений, сформированных в диссертации

Высокая достоверность полученных результатов подтверждается достаточным и репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов с ХОБЛ (237 чел.), четкими критериями включения и исключения, использованием современных методов исследования и

статистической обработки данных. Сформулированные выводы и положения, выносимые на защиту, полностью раскрывают поставленные цели и задачи. Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, взаимосвязью выводов и поставленных задач. Сопоставление полученных результатов с работами других авторов позволяет судить о том, что представленные в диссертации данные являются новыми и имеют высокую степень достоверности.

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

По материалам исследования опубликовано 38 работ, из них 1 монография, 19 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, получены свидетельства о государственной регистрации 3-х баз данных и 1 патент на изобретение РФ.

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертация состоит из введения, 5 глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, а также три главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа содержит 43 таблицы и 17 рисунков. Список литературы включает 237 источников, из них 60 отечественных и 177 иностранных авторов. Во введении автор обосновывает актуальность темы диссертационной работы. Цель и задачи четко сформулированы, показаны научная новизна и практическая значимость исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту. Представлены данные о личном вкладе автора, апробации основных результатов диссертационного исследования. Обзор литературы отражает современное состояние проблемы и свидетельствует о хорошем знании современной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации.

Вторая глава содержит подробное описание материалов и методов исследования, методов статистического анализа полученных результатов. Также в данной главе приведена клиническая характеристика 237 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких стабильного течения, принявших участие в исследовании.

В третьей главе представлены данные о состоянии легочной функции и характере функционирования иммунной системы у больных ХОБЛ разной степени тяжести. Показано преобладание бронхитического типа при ХОБЛ I и эмфизематозного типа при ХОБЛ II и ХОБЛ III; особенности цитокинового профиля и соответствие типов Т-хелперного иммунного ответа степени тяжести заболевания; увеличение экспрессии рецептора к интерлейкину-6 и уменьшение

экспрессии эндогенных каннабиноидных рецепторов на мембране иммунокомпетентных клеток при переключении иммунного ответа на Th17 тип.

Четвертая глава включает описание роли липидных медиаторов в регуляции и прогрессировании системного воспаления у пациентов с ХОБЛ. Показано достоверное увеличение доли насыщенных жирных кислот, снижение доли мононенасыщенных жирных кислот, уменьшение пула n-3 при увеличении пула n-6 полиненасыщенных жирных кислот в мембране лейкоцитов, увеличение провоспалительных липидных медиаторов тромбоксана и лейкотриена в крови пациентов с ХОБЛ. Вместе с тем автором получены данные об особенностях модификации состава насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот; взаимосвязи между характером системного воспаления и модификацией состава жирных кислот мембраны лейкоцитов у пациентов с ХОБЛ при разных типах иммунного ответа.

В пятой главе раскрываются клинико-функциональные особенности течения ХОБЛ с разными типами иммунного ответа, а также взаимосвязь нарушений легочной функции и системного воспаления. Показано увеличение частоты обострений, усиление выраженности симптомов заболевания, увеличение частоты легочной гиперинфляции и выраженное снижение скорости воздушного потока при переключении иммунного ответа с Th1 на Th17 тип.

В заключении проводится анализ полученных результатов исследования, их сопоставление и сравнение с имеющимися литературными данными, что позволило четко сформулировать выводы диссертационной работы, которые полностью соответствуют цели и задачам исследования. Основная часть заключения раскрывает патофизиологические иммуно-метаболические механизмы формирования легочной гиперинфляции и прогрессирования хронической обструктивной болезни легких, представленные в виде концептуальной схемы. По результатам проведенного исследования автором сделано 9 выводов и даны практические рекомендации.

В автореферате в доступной форме изложено содержание диссертационной работы.

Рекомендации по использованию результатов диссертации

Результаты и выводы диссертационной работы могут быть рекомендованы для практического использования пульмонологами, терапевтами стационарного и амбулаторного звена, при обучении врачей ординаторов и аспирантов по специальностям «Патологическая физиология» и «Пульмонология».

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет, но хотелось бы получить ответы автора на вопросы, возникшие в процессе рецензирования:

1. Какие ведущие звенья и порочные круги можно выделить в патогенезе развития легочной гиперинфляции при прогрессировании ХОБЛ?
2. Каким образом результаты, полученные в проведенном исследовании, могут быть использованы в клинической практике для определения вероятности прогрессирования ХОБЛ и возможно ли на основе данных о сывороточном цитокиновом профиле Th-1, Th2-, Th17-зависимого иммунного ответа создать программу для ЭВМ для оценки риска возникновения и тяжести течения ХОБЛ?

Заданные автору вопросы не умаляют значение выполненной диссертационной работы и носят дискуссионный характер.

Заключение

Диссертационная работа Кнышовой Веры Васильевны на тему «Иммуно-метаболические механизмы прогрессирования хронической обструктивной болезни легких», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. патологическая физиология является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы, имеющей важное значение для медицинской науки, а именно для патологической физиологии. Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 11.09.2021 г., № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а её автор Кнышова Вера Васильевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки). Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 2 от 11 сентября 2023 г.

Заведующий кафедрой патофизиологии
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университета» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

М.В. Осиков

Начальник управления
кадров

Д.С. Долгих

454092, Российская Федерация, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64,
Телефон +7 (351) 732-74-82, e-mail: kanc@chelsma.ru

