

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой нормальной и патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Маркеловой Елены Владимировны, 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 темы диссертации

Проблема хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) сохраняет свою актуальность вследствие высокого уровня заболеваемости и смертности во всем мире. ХОБЛ характеризуется хроническим воспалением, ремоделированием дыхательных путей и развитием эмфиземы, которые связаны с постоянным ограничением скорости воздушного потока и прогрессирующим снижением функции легких. Диагностика и лечение ХОБЛ осложняются гетерогенностью этой патологии, которая выражается разнообразием патофизиологических механизмов и клинических проявлений. Несмотря на достигнутые успехи в изучении иммунопатофизиологических механизмов воспалительного процесса при хронических обструктивных заболеваниях легких, имеющиеся на сегодняшний день данные не в полной мере раскрывают механизмы прогрессирования заболевания. Не достаточно изучен характер системного воспаления при ХОБЛ и механизмы его

регуляции, связь клинико-функциональных изменений с системным воспалением. Сохраняют актуальность вопросы регуляции системного воспаления при ХОБЛ для установления особенностей течения заболевания, его фено- и эндотипов, иммуно-метаболических предикторов степени тяжести патологического процесса, определения их роли в развитии легочной гиперинфляции и утяжелении болезни.

В проведенном автором исследовании выявлены иммуно-метаболические механизмы прогрессирования ХОБЛ, что имеет важное значение для оптимизации диагностики и лечения этого заболевания.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В работе Кнышовой В.В. впервые установлены факты, которые имеют важное научное значение для патофизиологии прогрессирования экспираторного ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ. Автором выявлена роль различных типов Th-зависимого воспаления (Th1, Th1/Th17, Th17) в развитии патологического процесса в дыхательной системе, установлена взаимосвязь характера системного воспаления с модификацией состава жирных кислот мембраны иммунокомпетентных клеток и фенотипом ХОБЛ. Большое внимание в работе уделено анализу цитокинового профиля сыворотки крови, как важного фактора формирования особенностей Т-хелперного ответа при ХОБЛ. Показано, что прогрессирование патологического процесса в бронхолегочной системе связано с развитием воспаления по Th17 иммунорегуляторному пути. Продемонстрирован значительный вклад классического пути передачи сигнала IL-6 в формирование Th17 субпопуляции, что приводит к усилению нейтрофильного воспаления.

Впервые показано, что развитие системного воспаления по Th17 типу сопряжено с дисбалансом насыщенных жирных кислот, с накоплением моноеновых жирных кислот и предшественников эйкозаноидов, дефицитом пула n-3 полиненасыщенных жирных кислот в мембране лейкоцитов.

Автором показано, что важное значение в формировании легочной

гиперинфляции и связанного с этим прогрессирования ограничения скорости воздушного потока имеет развитие системного воспаления по Th17 типу с усилением нейтрофильного воспаления и модификацией состава насыщенных, моноеновых и полиненасыщенных ЖК с накоплением в мембране иммунокомпетентных клеток p-6 ПНЖК и истощения пула p-3 ПНЖК.

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

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Важное теоретическое значение имеют установленные иммуно-метаболические механизмы развития легочной гиперинфляции и прогрессирования патологического процесса с формированием эмфизематозного фенотипа ХОБЛ, в частности определение 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.

Практическое значение имеет разработанный на основании данных диссертационного исследования запатентованный способ оценки особенности течения хронической обструктивной болезни легких и медицинская технология «Прогнозирование течения хронической обструктивной болезни легких», которые послужат основой для разработки персонализированного подхода к терапии и восстановительному лечению, повышению качества прогноза течения и исходов ХОБЛ.

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

Постановка цели и задач работы конкретны и логичны. Положения, сформулированные в диссертационной работе Кнышовой В.В., обоснованы четко поставленной целью и структурированным дизайном исследования, логичностью и последовательностью изложения основных результатов.

Задачи настоящего исследования решены полностью, вытекают из цели и представляют основные этапы исследования. Положения, выносимые на защиту, а также выводы объективны, хорошо аргументированы и основаны на проведенных автором исследованиях. Практические рекомендации соответствуют содержанию работы и заслуживают одобрения. Заключение и выводы демонстрируют, что цель и задачи исследования, поставленные в работе, достигнуты.

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

Тема и методология исследования соответствуют заявленной диссертантом специальности. Методы исследования современны, адекватны поставленным задачам. 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 валидной статистической обработки данных.

Материалы, полученные в результате исследования, нашли отражение 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 позволяет считать высокой степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Оценка содержания работы, ее завершенность.

Диссертация изложена на 182 страницах, написана в традиционном плане и включает введение, обзор литературы, описание объектов и методов

исследования, 4 главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Диссертация иллюстрирована 17 рисунками и 43 таблицами. Список литературы включает 237 источников, из них 75% составляют работы иностранных авторов и более половины использованных источников (119 публикаций) опубликованы за последние 5 лет.

В главе 1 раскрываются современные взгляды на патогенез ХОБЛ, включая патофизиологию нарушений легочных функций, роль и механизмы системного воспалительного ответа, значение липидных медиаторов в регуляции системного воспаления. Принципиальных замечаний к содержанию этой главы нет.

В главе 2 представлена полная характеристика объектов, четко обозначены критерии включения и исключения пациентов в исследование. Методы исследования отобраны в соответствии с поставленными задачами, представлены в полном объеме, изложены достаточно подробно. При выполнении работы использованы современные методы клинического, функционального и лабораторного обследования. С использованием иммунологических методов проведена оценка широкого спектра провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, уровня экспрессии поверхностных маркеров на иммунокомпетентных клетках. Хроматографическое исследование позволило определить состав жирных кислот мембраны лейкоцитов периферической крови и методически украсило диссертационное исследование. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием классических параметрических и непараметрических методик вариационной статистики, а также многомерных методов математического анализа. В целом, статистическая обработка проведена адекватными методами.

Достаточный фактический материал, современные методы диагностики, корректная статистическая обработка не вызывают сомнений в достоверности

полученных результатов и объективности положений и выводов представленного научного исследования.

В третьей главе приведены собственные данные о состоянии легочной функции и представлена характеристика системного воспаления у пациентов с ХОБЛ разной степени тяжести. Автор показал преобладание бронхитического типа у пациентов с ХОБЛ I и эмфизематозного типа – у пациентов с ХОБЛ II и III. Выявлены особенности цитокинового профиля в зависимости от степени тяжести ХОБЛ и установлено соответствие типов Т-хелперного иммунного ответа степени тяжести ХОБЛ. Показано, что у пациентов с ХОБЛ увеличивается количество циркулирующих $CD4^+$ клеток и нейтрофильных гранулоцитов, экспрессирующих рецептор к IL-6, при переключении иммунного ответа с Th1 типа на Th17 и при возрастании степени тяжести патологического процесса. Автором установлено, что IL-6 сигналинг вносит значительный вклад в развитие системного воспаления по Th17 иммунорегуляторному пути с усилением нейтрофильного воспаления у больных ХОБЛ. Автором показано, что у пациентов с ХОБЛ II и III, независимо от типа иммунного ответа, значительно и достоверно снижалось число иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих рецептор эндоканнабиноидов CB2.

В четвертой главе диссертации представлены результаты собственных исследований, освещающие роль липидных медиаторов в регуляции хронического воспаления у пациентов с ХОБЛ. Изучен состав жирных кислот мембраны иммунокомпетентных клеток, активность метаболических превращений жирных кислот и уровень провоспалительных липидных медиаторов у пациентов с разными Т-хелперными типами иммунного ответа. Автором зарегистрировано статистически достоверное увеличение доли насыщенных жирных кислот и снижение доли мононенасыщенных жирных кислот; дисбаланс пула n-3 и пула n-6 полиненасыщенных жирных кислот, увеличение в крови уровня провоспалительных и бронхоконстрикторных эйкозаноидов – тромбоксана B2 и лейкотриена B4. Показано, что

переключение системного воспаления с Th1 иммунорегуляторного пути на Th17 связано с усилением метаболических превращений п-6 ПНЖК и интенсивной продукцией провоспалительных и бронхоконстрикторных эйкозаноидов.

В пятой главе диссертации приведены данные о клинико-функциональных особенностях течения ХОБЛ с разными типами ответа иммунной системы. Выявлено, что ХОБЛ с Th17 типом иммунного ответа характеризуется более частыми обострениями заболевания, выраженным снижением скорости воздушного потока, усилением выраженности симптомов, большей частотой эмфизематозного типа заболевания.

Заключение диссертации состоит из анализа результатов собственных исследований и их сопоставления с данными, представленными в современной отечественной и зарубежной литературе. Полученные Кнышовой В.В. результаты, изложенные в диссертации, в целом согласуются с опубликованными клинико-иммунологическими и функциональными данными, но обладают и существенной научной новизной. Автор оценивает полученные фактические материалы с использованием современных методов статистического анализа. Это обеспечило раскрытие ключевых звеньев патогенеза прогрессирования ХОБЛ, которые проиллюстрированы в виде концептуальной схемы. В целом, полученные данные следует рассматривать как новые, имеющие важное теоретическое и практическое значение для фундаментальной и клинической медицины в целом, и патологической физиологии, в частности.

Выводы диссертационной работы вытекают из представленных в диссертации данных, научно обоснованы и корректны, соответствуют поставленным задачам.

Основные положения диссертационной работы широко апробированы, они были представлены на научно-практических, регионарных, всероссийских и международных конференциях.

Автореферат В.В. Кнышовой соответствует тексту диссертации и отражает основные положения выполненной автором научной работы.

Принципиальные замечания к диссертационной работе отсутствуют. 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. Сигналинг классического типа на каких иммунокомпетентных клетках превалирует в патогенезе ХОБЛ?
2. Каковы механизмы развития и поддержания Th1/Th17 типа иммунного ответа у пациентов с ХОБЛ?
3. Прошу уточнить в концептуальной схеме патогенеза ХОБЛ звенья, установленные либо дополненные впервые.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные в диссертационном исследовании В.В. Кнышовой сведения могут быть использованы в научно-исследовательской работе и в клинической практике для прогностической оценки течения ХОБЛ с целью персонализированного подхода к оказанию медицинской помощи пациентам.

Заключение

Диссертационная работа Веры Васильевны Кнышовой «Иммуно-метаболические механизмы прогрессирования хронической обструктивной болезни легких», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, является оригинальным, законченным научным трудом. Диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (редакция от 18.03.2023), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Кнышова Вера Васильевна, заслуживает присвоения

ученой степени доктора наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Маркелова Елена Владимировна

« 1 » ноября 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России)

Адрес: 690002, Россия, Приморский край, г. Владивосток, проспект Острякова, д. 2.

Телефон: 8(423) 245-07-00; 8(423) 242-97-78

Электронная почта: tgmu.nauka@mail.ru. Сайт <http://tgmu.ru>

Подпись доктора медицинских наук, профессора Е.В. Маркеловой заверяю
ученый секретарь ФГБОУ ВО ТГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Е.В. Просекова