

## ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН Гельцера Бориса Израйлевича, заместителя директора по научной работе Школы медицины и наук о жизни ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» на автореферат диссертации Кнышовой В.В. «Иммуно-метаболические механизмы прогрессирования хронической обструктивной болезни легких», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. – Патологическая физиология (медицинские науки)

В основе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) лежит системный воспалительный процесс, включающий комплекс иммунных и биохимических нарушений. Важное значение при ХОБЛ отводится участию сигнальных молекул и их рецепторов в регуляторных механизмах системного воспаления, их роли в контроле рисков развития и осложнения бронхиальной обструкции. Актуальность изучения метаболических и сигнальных путей системного воспаления при ХОБЛ несомненна и обусловлена необходимостью установления перспективных молекулярных мишеней терапии, предикторов рисков утяжеления заболевания. Диссертационное исследование Кнышовой В.В. решает важную научную проблему, связанную с патофизиологией хронического воспаления. Ключевой задачей в рамках проблемы является установление иммуно-метаболических механизмов регуляции системного воспаления у больных ХОБЛ по состоянию иммунного ответа, липидома, рецепторного аппарата иммунокомпетентных клеток и определение их роли в развитии легочной гиперинфляции; разработка концепции прогрессирования хронической обструктивной болезни легких. Решение этой задачи позволит прогнозировать течение ХОБЛ и ее утяжеление, персонализировать терапевтические подходы.

Автором четко сформулированы цель, поставлены конкретные задачи исследования. Использован современный подход к выбору адекватных высокоточных иммуно-биохимических (проточная цитометрия и мультиплексный количественный анализ, газожидкостная хроматография) и статистических методов для решения поставленных задач. Объем исследования, однородная выборка больных с ХОБЛ, тщательная обработка данных не оставляет сомнения в достоверности результатов, обоснованности выводов.

Исследование Кнышовой В.В. характеризуется значительной научной новизной, имеет как теоретическую, так и большую практическую

значимость. Установлено, что степень тяжести ХОБЛ обусловлена формированием Th1-, переходного Th1/Th17- и Th17 иммунорегуляторных путей, которым соответствуют разные цитокиновые профили. Нарушение бронхиальной проходимости I степени у больных ХОБЛ с Th1 типом иммунного ответа связано с формированием бронхитического фенотипа; активацией сигнального пути, опосредованного мембранным рецептором к IL-6 на моноцитах и нейтрофилах; дисбалансом состава насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот; усилением метаболических превращений ПНЖК в эйкозаноидном цикле. Прогрессирование бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ сопровождается переключением Th1 иммунорегуляторного пути на Th17, для которого характерно высокое содержание про- и противовоспалительных цитокинов IL-21, IL-6, IL-17A, TGF- $\beta$ 1, IL-10 в периферической крови. Формирование Th17 иммунорегуляторного пути обусловлено активацией классического IL-6R сигналинга, снижением экспрессии эндогенных каннабиноидных рецепторов 2 типа, модификацией состава жирных кислот иммунокомпетентных клеток и усилением синтеза провоспалительных лейкотриена B4, тромбксана B2. Автором впервые показано, что ведущим механизмом прогрессирования ХОБЛ является формирование Th 17 иммунорегуляторного фенотипа; активация сигнального пути, опосредованного мембраносвязанным рецептором к IL-6 на Т-хелперах и нейтрофильных гранулоцитах; модификация состава насыщенных, моноеновых и полиненасыщенных ЖК с накоплением в мембране иммунокомпетентных клеток n-6 ПНЖК и истощения пула n-3 ПНЖК. Выявленные иммунометаболические предикторы прогрессирования ХОБЛ ассоциированы с развитием легочной гиперинфляции и эмфизематозного фенотипа заболевания.

По материалам диссертации разработан и внедрен в клиническую практику «Способ оценки риска развития хронической обструктивной болезни легких» (Патент № 2545740 RU от 26.02.2015). Разработана медицинская технология «Прогнозирование течения хронической обструктивной болезни легких» (Владивосток, 2018. 16 с. Утв. Ученым Советом 23.04.2018, протокол № 7). Сформировано информационно-методическое пособие «Оценка влияния климата и загрязнения воздушной среды на иммуно-метаболические параметры крови населения г. Владивостока с бронхолегочной патологией» (Утв. на ученом совете НИИ МКВЛ 30.06.2014 г; утверждено Управлением Роспотребнадзора по Приморскому краю 09.07.14.)

Материалы диссертационного исследования Кнышовой В.В. включены в коллективную монографию, опубликованы в 38 изданиях, в том числе в ведущих рецензируемых журналах, входящих в известные международные

базы и рекомендованные ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. В них исчерпывающе отражены основные положения диссертации. Результаты работы широко представлены и обсуждены на крупнейших российских и международных форумах.

Замечаний по автореферату не имею.

Анализ содержания автореферата позволяет заключить, что диссертационное исследование Кнышовой В.В. на тему «Иммуно-метаболические механизмы прогрессирования хронической обструктивной болезни легких» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (с изменениями от 26.09.2022), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. – Патологическая физиология (медицинские науки).

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных.

Заместитель директора по научной работе  
Школы медицины и наук о жизни ДВФУ,  
д-р медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН

Б.И. Гельцер

Дата:

Подпись заверяю

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» (ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»).

Адрес: 690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10.

