

Федеральное государственное  
бюджетное научное учреждение  
«Научный центр проблем здоровья  
семьи и репродукции человека»  
(ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ)

664003 Иркутск, ул. Тимирязева, 16  
Тел: (3952) 20-73-67, факс: (3952) 20-76-36  
E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru  
Исх. № 410 от 14.03 2025г.

«Утверждаю»  
Директор ФГБНУ «Научный центр проблем  
здоровья семьи и репродукции человека»,  
д.м.н., профессор \_\_\_\_\_-корр. РАН  
Рычкова Л.В.

## ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости  
диссертации Коваленко Ивана Сергеевича на тему: «Регуляция системной  
воспалительной реакции экзогенными этаноламинами жирных кислот при легкой  
бронхиальной астме», представленной на соискание ученой степени кандидата наук  
по специальности: 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

**Актуальность темы исследования.** Бронхиальная астма (БА) – широко распространенная патология дыхательных путей, требующая изучения лежащих в ее основе механизмов. По данным Всемирной организации здравоохранения БА затрагивает до 18% населения в различных странах мира, при этом заболеваемость БА увеличивается с каждым годом, что придает этому заболеванию статус глобальной медико-социальной проблемы. При этом у значительной части БА наблюдается недостаточный контроль над заболеванием, что усложняет лечебный процесс и способствует прогрессированию болезни, повышая риск инвалидизации и летального исхода. Для большинства пациентов симптомы заболевания могут контролироваться комбинированным применением ингаляционных кортикостероидов и бронходилататоров. Однако, от 5 до 10% пациентов страдают рефрактерной к лечению бронхиальной астмой, поэтому для разработки новых и эффективных терапевтических подходов к лечению данного патологического состояния требуется дальнейшее изучение механизмов, приводящих к хронизации воспаления и развитию бронхоспазма.

Диссертационное исследование Коваленко Ивана Сергеевича сфокусировано на одном из важных патогенетических механизмов бронхиальной астмы – системном воспалении, центральным звеном которого являются цитокины и окисленные производные жирных кислот (ЖК) – эйкозаноиды, проразрешающие липидные медиаторы, состав и взаимодействие которых определяет характер воспалительной реакции. Этим, в первую очередь, обусловлена актуальность данного исследования. Актуальным является и подход соискателя к установлению особенностей системной воспалительной реакции при бронхиальной астме легкой степени тяжести, что имеет прогностическую значимость.

С другой стороны, в настоящее время известно, что основополагающий механизм развития хронического системного воспаления при заболеваниях бронхолегочной системы лежит в основе нарушения процессов его разрешения. Естественное разрешение воспаления признано активной реакцией с хорошо скоординированными клеточными событиями под контролем эндогенных проразрешающих медиаторов, которые позволяют восстановить гомеостаз клеток и тканей. К ним относятся липоксины, резолвины, протектины и марезины, образованные из полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). В последнее время обсуждается мнение, что метаболиты n-3 ПНЖК проразрешающей активности не обладают, их противовоспалительный эффект может осуществляться за счет превращения в альтернативные метаболиты. К таковым могут быть отнесены N-ацилэтанолламины (NAE) – производные ПНЖК, принадлежащие к группе каннабиноидов. Нарушение биосинтеза NAE, а также баланса между их количеством детерминирует изменение различных физиологических процессов. При этом метаболизм N-ацилэтанолламинов ПНЖК при хронической патологии дыхательных путей остается недостаточно изученным, что мешает полностью понять их роль и значимость в регуляции иммунных реакций. Эти вещества могут влиять на выработку провоспалительных цитокинов и эйкозаноидов, и в то же время являются источником для синтеза липидных сигнальных молекул с противовоспалительным и проразрешающим эффектом. Изучение свойств N-ацилэтанолламинов ПНЖК является актуальным направлением исследования и представляет интерес с позиций их применения для регуляции воспалительной реакции, ускорения процесса разрешения воспаления. Таким образом, диссертационное исследование Коваленко И.С., посвященное изучению регуляции системной воспалительной реакции экзогенными этаноламинами ПНЖК при легкой бронхиальной астме является актуальным, что позволит расширить понимание патофизиологии бронхиальной астмы и открывает перспективы для лечения этого заболевания.

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

Диссертационное исследование Коваленко Ивана Сергеевича на тему: «Регуляция системной воспалительной реакции экзогенными этаноламинами жирных кислот при легкой бронхиальной астме» проводилось на базе клинического подразделения и лаборатории биомедицинских исследований Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения (ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ) в рамках темы

госзадания «Патогенетические механизмы формирования заболеваний респираторной системы» (№ госрегистрации АААА-А19-119100290026-5). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ (протокол №5 от 25.12.2020).

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

Диссертационное исследование Коваленко И.С. отличается научной новизной и отвечает запросам фундаментальной науки и практического здравоохранения. Автором установлены особенности системной воспалительной реакции у больных легкой БА. В исследовании было показано, что характер системной воспалительной реакции у больных легкой БА ассоциируется с модификацией состава ЖК и нарушением синтеза эндогенных N-ацилэтанололаминов. Впервые установлен вклад жирных кислот и эндогенных N-ацилэтанололаминов в формирование системного воспаления при легкой БА. Автором показано, что наиболее выраженный ответ иммунной системы связан с интенсификацией образования мононенасыщенной олеиновой кислоты и n-6 ПНЖК, обладающих провоспалительными свойствами. Взаимосвязь ЖК с иммунными медиаторами в наибольшей степени обнаружена для интерлейкинов (IL) -17A, IL-10, IL-4, IL-6. Среди эндогенных этаноламинов максимальную вовлеченность в цитокиновую регуляцию при легкой БА показал анандамид и синаптамид, при этом анандамид имеет максимальную взаимосвязь с IL-17A, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и IL-2; синаптамид – с IL-17A, IL-6, TNF- $\alpha$ . Выявленные закономерности явились обоснованием использования экзогенных N-ацилэтанололаминов n-6 и n-3 ПНЖК в регуляции воспаления. В экспериментальных исследованиях *in vitro* впервые установлено, что экзогенные N-ацилэтанололамины – производные полиненасыщенных жирных кислот n-6 и n-3, оказывают влияние на модуляцию системной воспалительной реакции при легкой БА. Механизм действия этих соединений заключается в стимуляции синтеза противовоспалительных медиаторов и ингибировании провоспалительных метаболитов. В работе впервые установлены оптимальные дозы воздействия экзогенных N-ацилэтанололаминов n-6 и n-3 ПНЖК на иммунные и липидные медиаторы и особенности их биологических эффектов.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Диссертационное исследование Коваленко И.С. расширяет представление о патогенезе бронхиальной астмы, характере системного воспаления у больных легкой БА

контролируемого и частично контролируемого течения. Автором проведена оценка вклада жирных кислот и эндогенных N-ацилэтанололаминов в системное воспаление при легкой БА, доказана регуляторная роль N-ацилэтанололаминов n-6 и n-3 ПНЖК в модуляции системной воспалительной реакции. Установленные в работе дозозависимые противовоспалительные эффекты экзогенных N-ацилэтанололаминов являются решающим фактором стратегии повышения контроля над заболеванием, а также могут стать основой разработки препаратов для таргетной терапии БА.

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

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным и репрезентативным объемом выборки больных легкой бронхиальной астмой (97 больных БА) и контрольных групп (48 чел.), критериями включения и исключения, грамотно выбранным и обоснованным методологическим подходом, использованием современных высокоточных методов исследования и математической обработки. Выводы и положения, выносимые на защиту, полностью раскрывают цель и задачи исследования. Основные результаты исследования доложены и обсуждены на научных форумах различного уровня, сопоставлены с современными исследованиями других авторов. Все это позволяет сделать заключение о новизне и высокой степени достоверности данных, представленных в диссертации Коваленко И.С.

### **Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах**

Результаты исследования Коваленко И.С. достаточно полно представлены в публикациях. По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 10 – в научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 4 публикации – в журналах «Белого списка» Минобрнауки РФ. Автором получены 3 свидетельства о государственной регистрации баз данных.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Работа изложена в классическом стиле, грамотно структурирована. Текст диссертации напечатан на 130 страницах, включает 23 рисунка и 13 таблиц. Структура диссертации состоит из введения, 4-х глав, включающих обзор литературы, материалы и методы, две главы с результатами собственных исследований, а также обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Представлен перечень сокращений и перечень

использованных источников. Библиография насчитывает 220 источников, из которых 207 опубликованы в зарубежных изданиях.

Во введении обоснована актуальность темы, четко сформулированы цель и задачи исследования. Автором поставлено 4 задачи, решение которых позволило достичь цели исследования. Убедительно изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, корректно сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы изложен на 30 страницах. Автор описывает современные представления о бронхиальной астме, ее распространенности, гетерогенности клинических проявлений и сложностях в контроле и лечении; анализирует данные отечественных и зарубежных авторов о роли системного воспаления в патогенетических механизмах бронхиальной астмы, значении жирных кислот и их метаболитов в развитии системной воспалительной реакции; подробно останавливается на современных научных данных о биосинтезе, биологических функциях и фармакологических эффектах N-ацилэтаноламинов жирных кислот. На основании анализа литературы автор заключает, что N-ацилэтаноламины, образованные из полиненасыщенных жирных кислот, представляют собой перспективные липидные биомодуляторы, способные регулировать системные воспалительные процессы. Однако, сведения о роли N-ацилэтаноламинов в регуляции системного воспаления при бронхиальной астме ограничены, что подчеркивает актуальность проведенного автором исследования.

Вторая глава посвящена описанию общей структуры работы: в достаточном объеме дана характеристика обследованных пациентов, формирование групп наблюдения, клинические, функциональные и иммуно-биохимические методы, дизайн исследования. В работе использован комплекс современных методов, которые позволили в полном объеме получить достоверные результаты – газовая хроматомасс-спектрометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография, иммуноферментный анализ, экспериментальные исследования *in vitro*. Обработка результатов проведена с использованием адекватных поставленным задачам статистических методов исследования.

Третья и четвертая главы посвящены собственным результатам автора.

В третьей главе дана характеристика воспалительной реакции у больных легкой бронхиальной астмой на основании исследования уровня цитокинов и оксипинов. Описаны особенности системной воспалительной реакции при легкой астме, свидетельствующие о хронизации воспалительного процесса. К таковым относятся перераспределение основных цитокинов, регулирующих T-хелперные иммунные пути, активация Th17-типа иммунного ответа; увеличение провоспалительного липидного

медиатора LTB<sub>4</sub> на фоне снижения большинства противовоспалительных и проразрешающих оксипинолов.

В главе подробно описан состав жирных кислот в плазме крови и активность их метаболических превращений при легкой бронхиальной астме, модификация профиля жирных кислот, характеризующая дисбаланс между предшественниками медиаторов с провоспалительными и противовоспалительными свойствами. Автором проанализированы результаты исследования синтеза N-ацилэтанололаминов, а также выявленные нарушения их эндогенного баланса. Полученные автором результаты подтверждают нарушение регуляции воспаления при легкой бронхиальной астме.

Завершающим разделом этой главы явилась оценка вклада жирных кислот и эндогенных N-ацилэтанололаминов в формирование системного воспаления у больных легкой бронхиальной астмой. Оценка осуществлялась путем определения показателя сопряженности, отражающего реакцию цитокинового профиля на изменения в составе жирных кислот и эндогенный синтез их производных – N-ацилэтанололаминов. Полученный автором результат явился обоснованием выбора экзогенных N-ацилэтанололаминов n-6 и n-3 ПНЖК для регуляции системного воспаления.

Четвертая глава посвящена экспериментальным исследованиям *in vitro*. Изучалось влияние различных доз N-ацилэтанололаминов n-6 и n-3 ПНЖК на синтез иммунных и липидных медиаторов клетками крови при легкой БА. Подробно описаны условия эксперимента и результаты полученных эффектов для каждого исследуемого вещества. Автором установлен различный дозозависимый противовоспалительный эффект применяемых в эксперименте N-ацилэтанололаминов, выявлены особенности их действия на продуцируемые клетками крови воспалительные медиаторы.

В следующей главе автор обсуждает полученные результаты работы, сопоставляя их с данными мировой литературы. Обсуждение четко сформулировано и логично структурировано.

По результатам диссертации сформулировано 6 выводов и даны практические рекомендации. Выводы соответствуют цели диссертационного исследования, дают ответ на поставленные задачи, аргументированы и хорошо сформулированы.

Работа логично изложена, хорошо проиллюстрирована.

Автореферат диссертации логично структурирован, содержит аналитическое изложение наиболее важных результатов работы, заключение и список публикаций по теме диссертации. Все разделы соответствуют материалам диссертации, ее основным положениям, выводам и практическим рекомендациям

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в научно-исследовательской работе, в учебном процессе, а также в фармакологической практике для разработки препаратов, направленных на купирование воспалительных процессов при легкой БА, повышения контроля над заболеванием.

Для практического здравоохранения разработано информационно-аналитическое пособие для врачей «Липидные медиаторы и их роль в формировании системного воспаления при бронхиальной астме легкой степени тяжести», описывающее возможности использования воспалительных медиаторов в прогнозной оценке контроля БА.

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

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Коваленко Ивана Сергеевича нет. Тем не менее, отмечая высокий уровень выполненного исследования, считаем необходимым задать уточняющие вопросы.

1. Каким образом нарушение эндогенного синтеза медиаторов воспаления является ключевым звеном патогенеза в развитии бронхиальной астмы?
2. Возможно-ли по оценке изменений содержания изучаемых представителей жирных кислот и N-ацилэтанололаминов в плазме крови у пациентов прогнозировать переход бронхиальной астмы легкой степени в более тяжелую форму?
3. Какие перспективы внедрения полученных результатов диссертационного исследования в практическую деятельность врачей?


### **Заключение.**

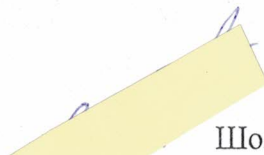
Диссертационная работа Коваленко И.С. «Регуляция системной воспалительной реакции экзогенными этаноламинами жирных кислот при легкой бронхиальной астме», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.3. Патологическая физиология, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по установлению патофизиологической значимости этаноламинов n-6 и n-3 ПНЖК и обоснованию применения экзогенных N-ацилэтанололаминов для регуляции системного воспаления у больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести.

Учитывая актуальность, научную новизну, объем выполненного исследования, теоретическую и практическую значимость полученных результатов и выводов, диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке

присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (ред. от 16.10.2024г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв обсужден на заседании отдела персонализированной медицины ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № от 14 марта 2025г.).

Главный научный сотрудник лаборатории  
патофизиологии, доктор биологических наук  Семёнова Н. В.

Заведующий лабораторией физиологии  
и патологии эндокринной системы,  
доктор медицинских наук, профессор  Шолохов Л.Ф.

Адрес учреждения: 664003, Иркутская область, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16  
8(3952)20-76-36; iphr@sbamsr.irk.ru

Подпись *Семёновой Н. В.*  
удостоверяю *и Шолохова Л. Ф.*  
Ведущий специалист  
по персоналу *Семёнова Н. В.*  
14.03.2025г.

