

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Момот Татьяны Викторовны, профессора кафедры биологической химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на диссертацию Коваленко Ивана Сергеевича «Регуляция системной воспалительной реакции экзогенными этаноламинами жирных кислот при легкой бронхиальной астме», представленную к защите в объединенный диссертационный совет Д 99.0.062.02 при ДНЦ ФПД и ФГБОУ Амурской ГМА Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

### Актуальности темы исследования

Актуальность исследования диссертационной работы Коваленко И.С. обусловлена ростом заболеваемости, многообразием патогенетических механизмов, участвующих в развитии и течении бронхиальной астмы (БА), а также недостаточной эффективностью существующих терапевтических подходов. Согласно данным национальных клинических рекомендаций (2024), распространенность БА в мире достигла 262 млн случаев, при этом зарегистрировано 461000 летальных исходов, непосредственно связанных с данным заболеванием. У 20–30% пациентов отмечается резистентность к стандартной терапии БА.

До настоящего времени патогенез бронхиальной астмы остается не до конца изученным, что обусловлено его сложностью и наличием множества взаимосвязанных механизмов. Ключевым звеном патогенеза БА является хроническое системное воспаление, которое регулируется медиаторами различной природы (белки, липиды). Среди белков-медиаторов особое значение имеет цитокиновая сеть, опосредующая взаимодействие клеток иммунной системы и, как следствие, формирование типа иммунного ответа. Среди медиаторов липидной природы ключевую роль в регуляции воспалительного процесса при БА играют производные жирных кислот (ЖК). Жирные кислоты являются предшественниками различных метаболитов с высокой регуляторной

активностью. Они обладают широким спектром свойств, зависящих от субстрата и пути биосинтеза. Под действием ферментативных и не ферментативных путей формируются обширные классы метаболитов: оксипиринов и N-ацилэтанолламинов (NAE). К оксипиринам относят эйкозаноиды и специализированные проразрешающие липидные медиаторы. Эти сигнальные молекулы образуют сеть, включающую в себя мощные медиаторы воспалительных процессов, которые оказывают влияние на метаболические пути и сигнальные каскады в иммунных клетках. Взаимодействие эйкозаноидов с клеточными рецепторами и сигнальными путями взаимосвязано с патогенетическими механизмами бронхиальной астмы. N-ацилэтанолламины также выступают в роли важных сигнальных молекул, участвуют в разнообразных процессах организма – в регуляции когнитивных способностей, артериального давления, гликемии. Метаболизм N-ацилэтанолламинов при хронической бронхолегочной патологии изучен недостаточно, не установлена их значимость в регуляции воспалительной реакции. Автор предполагает, что нарушение эндогенного синтеза этих медиаторов может играть ключевую роль в развитии системного воспаления, что представляет интерес с позиций изучения использования экзогенных N-ацилэтанолламинов в регуляции хронического воспаления при легкой БА.

Таким образом, диссертация Коваленко И.С., посвященная изучению особенностей воспалительной реакции при легкой бронхиальной астме, установлению роли липидных медиаторов в формировании и разрешении воспаления, исследованию патогенетического действия природных биомодуляторов системного воспаления является чрезвычайно актуальным, открывает перспективы для использования новых малоизученных веществ для терапии и повышения контроля заболевания.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Полученные результаты диссертационного исследования имеют несомненную новизну. Автором установлен характер системной воспалительной реакции при легкой бронхиальной астме, выраженный увеличением уровней



интерлейкинов 17А, -2, -6, фактора некроза опухоли альфа, снижение образования интерферона-γ и интерлейкина-10; усиление синтеза провоспалительного лейкотриена В4 на фоне снижения всех представителей проразрешающих оксипинов группы НЕРЕ – 5-, 12-, 15- и 18-НЕРЕ, что указывает на хронизацию воспалительного процесса. Доказано, что системное воспаление у больных легкой БА ассоциируется с нарушениями состава и метаболизма жирных кислот, эндогенного синтеза N-ацилэтанололаминов. Впервые с использованием системного анализа на основании расчета индекса интегральной сопряженности (D) установлен вклад ЖК и эндогенных N-ацилэтанололаминов в формирование системного воспаления при легкой БА, дано обоснование использования экзогенных NAE n-6 и n-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) для регуляции воспалительной реакции у больных легкой БА. Важным этапом исследования работы явились экспериментальные исследования *in vitro*, в которых автором впервые установлены дозозависимые эффекты экзогенных N-ацилэтанололаминов n-6 и n-3 ПНЖК, выделены особенности их воздействия на цитокиновый и оксипиновый статус при легкой БА. Полученные результаты являются новыми, демонстрируют регуляторную роль N-ацилэтанололаминов полиненасыщенных жирных кислот в механизмах воспаления при легкой бронхиальной астме.

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

Теоретическая значимость исследования заключается в расширении и детализации существующих знаний в области патофизиологии БА и могут быть использованы для оптимизации подходов к диагностике, терапии и повышению контроля заболевания.

Обоснованы возможности направленной регуляции воспалительной реакции путем применения экзогенных этаноламинов полиненасыщенных жирных кислот. Выявленные дозозависимые противовоспалительные свойства экзогенных N-ацилэтанололаминов и особенности их эффектов являются важным фактором стратегии усиления контроля над заболеванием и могут служить основой для

разработки фармацевтических препаратов, предназначенных для целенаправленной терапии бронхиальной астмы.

### **Достоверность полученных результатов**

Достоверность результатов диссертационной работы определяется достаточным объемом наблюдений (145 человек, из них 97 больных легкой БА контролируемого и частично контролируемого течения и 48 условно здоровых лиц), соответствием исследования принципам доказательной медицины, соблюдением критериев отбора пациентов, репрезентативностью их комплексного обследования, квалифицированным применением методов медицинской статистики. В работе использовался комплекс современных и высокоточных иммуно-биохимических и экспериментальных методов исследования, адекватных поставленным цели и задачам. Основные результаты работы опубликованы в рецензируемых научных изданиях, обсуждены на национальных и международных форумах, зарегистрированы в реестре электронных баз данных и внедрены в клиническую и педагогическую практику.

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

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 23 рисунками и 13 таблицами. Работа грамотно структурирована, включает введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, отдельные разделы посвящены обсуждению и интерпретации полученных результатов, выводам, практическим рекомендациям. Имеется перечень сокращений, библиография, включающая 220 статей, среди которых 13 опубликованы в отечественных журналах и 207 – в зарубежных.

Во введении диссертационной работы убедительно представлена актуальность данной темы, степень ее разработанности. Корректно сформулированы цель, задачи, научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость работы, описана методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, указана степень достоверности результатов и их апробация на научных форумах различного уровня. Представлены результаты



внедрения материалов диссертации в научно-педагогический процесс, клиническую практику.

Первая глава посвящена обзору современной литературы и состоит из трех разделов, в которых раскрываются и анализируются исследования отечественных и зарубежных авторов по вопросам патогенеза бронхиальной астмы, роли воспаления в ее патогенезе, значении жирных кислот и их производных в развитии воспаления при данном заболевании. Изложены последние научные данные о структуре, биосинтезе, биологических и фармакологических эффектах N-ацилэтаноламинов жирных кислот. Обзор является актуальным и отражает знания автора современных достижений в данной области науки.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» автор описывает общую структуру работы, в которой приняли участие 145 человек, дает характеристику обследованных больных, описывает формирование групп наблюдения, критерии включения и исключения из исследования, наглядно представляет дизайн исследования, что способствует более точному восприятию материала диссертации. В данной главе подробно описаны клинические, функциональные, а также комплекс современных иммуно-биохимических методов, включая хроматомасс-спектрометрию жирных кислот, жидкостную хроматографию с высоким разрешением N-ацилэтаноламинов, иммуноферментный анализ цитокинов и оксипинонов. Экспериментальные исследования по установлению регуляторной роли экзогенных N-ацилэтаноламинов проведены в условиях *in vitro*. Анализ полученного материала выполнен автором с использованием адекватных поставленным задачам статистических методов обработки данных, что позволило получить автору достоверные результаты. Следует отметить, что работа выполнена с использованием современных методических приемов.

Результаты собственных исследований представлены в третьей и четвертой главах. В третьей главе описан характер системного воспаления у больных легкой бронхиальной астмой по состоянию цитокинового звена иммунитета, синтезу окисленных производных жирных кислот – эйкозаноидов и оксипинонов, особенностям модификации состава жирных кислот и активности их

метаболических превращений. Проанализировано содержание N-ацилэтаноламинов жирных кислот в плазме крови больных. Автором установлено, что системное воспаление у больных БА легкой степени тяжести сопровождается перераспределением цитокинового профиля в сторону активации воспалительных процессов, истощением пула противовоспалительных на фоне усиления синтеза провоспалительных эйкозаноидов и оксипинов, что указывает на хронизацию воспаления. Выявленные результаты ассоциируются с нарушением состава и метаболизма жирных кислот, снижением эндогенного синтеза всех исследуемых N-ацилэтаноламинов, что подтверждает нарушение регуляции воспаления при БА. Глава заканчивается установлением вклада жирных кислот и эндогенных N-ацилэтаноламинов в формирование воспалительной реакции при легкой бронхиальной астме, что явилось обоснованием использования экзогенных этаноламинов n-6 и n-3 полиненасыщенных жирных кислот в качестве биомодуляторов системного воспаления у больных легкой бронхиальной астмой.

Четвертая глава посвящена экспериментальным исследованиям. В условиях *in vitro* в сравнительном аспекте исследовалось влияние различных доз NAE 20:4n-6 (анандамид), NAE 20:5n-3 и NAE 22:6n-3 (синаптамид) на синтез воспалительных медиаторов клетками крови больных. Диссертантом установлено, что анандамид в дозах 3–10  $\mu\text{M}$  оказывает ингибирующее воздействие на синтез клетками крови больных провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-8, а также эйкозаноидов, включая лейкотриен В<sub>4</sub> и тромбоксан В<sub>2</sub>. Выраженный противовоспалительный эффект был обнаружен и для N-ацилэтаноламинов n-3 ПНЖК. Так, NAE 20:5n-3 снижал продукцию провоспалительных цитокинов (IL-17A, IL-6) и оксипинов (PGE<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub>), увеличивая выработку противовоспалительных и проразрешающих липидных медиаторов (LXA<sub>4</sub>, 12-HEPE, 15-HEPE, 18-HEPE). При этом ингибирование образования провоспалительных медиаторов наблюдалось уже при самых низких концентрациях (1  $\mu\text{M}$ ). Выявлены особенности воздействия NAE 22:6n-3 на воспалительные медиаторы, заключающиеся во влиянии на цитокиновый статус только высоких доз синаптамида (10  $\mu\text{M}$ ), а также в дозозависимом регулировании уровня проразрешающих липидных медиаторов.



В разделе «Обсуждение результатов» диссертант оценивает полученные в работе результаты, сопоставляя их с имеющимися научными данными мировой литературы, проводит анализ и обсуждает предполагаемые механизмы обнаруженных нарушений. Изложение результатов исследования и их обсуждение четко структурировано и последовательно. Завершается раздел рисунками, в которых наглядно проиллюстрированы дозозависимые эффекты N-ацилэтаноламинов ПНЖК на воспалительные медиаторы при легкой бронхиальной астме.

В работе представлено 6 выводов, соответствующих поставленным задачам. Выводы диссертации научно обоснованы, сформулированы четко и корректно. Практические рекомендации вытекают из материала диссертации.

Содержание автореферата соответствует основному содержанию диссертации.

Работа написана грамотно, научным языком, логично изложена, хорошо проиллюстрирована. Принципиальных замечаний не имею.

Вопросы для дискуссии:

1. Как вы думаете, почему в крови больных БА наблюдается увеличение уровня арахидоновой кислоты (20:4n-6), но в то же время снижение содержания его N-ацилэтанолamina (NAE 20:4n-6)? Есть ли клеточно-молекулярное объяснение этого феномена?

2. Какой патологический эффект на течение и утяжеление БА может оказать выявленное вами нарушение физиологического баланса n-6 и n-3 ПНЖК?

### **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 п-6 и п-3 ПНЖК и обоснованию применения экзогенных N-ацилэтаноламинов для регуляции системного воспаления при бронхиальной астме легкой степени тяжести. 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 16.10.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Коваленко Иван Сергеевич заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

**Официальный оппонент:**

Профессор кафедры биологической химии  
Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем,  
Научно-технологический парк биомедицины  
Федерального государственного автономного образовательного  
учреждения высшего образования  
Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И. М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский Университет),  
Доктор медицинских наук

 Момот Татьяна Викторовна

Адрес Учреждения: 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая 8, стр.2.  
Тел: +7 (495) 609-14-00; Эл.почта: [rectorat@sechenov.ru](mailto:rectorat@sechenov.ru) Web-сайт:  
<https://www.sechenov.ru>

Подпись доктора медицинских наук Момот Т.В. заверяю:

Дата: 17.02.2025

