

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, проректора по научной и международной деятельности, заведующего кафедрой нормальной и патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Сазоновой Елены Николаевны, на диссертационную работу Кнышовой Веры Васильевны «Иммуно-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** не вызывает сомнений, поскольку проблема хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), несмотря на интенсивное изучение этой патологии, далека от решения. ХОБЛ страдают, по данным разных авторов, от 7,8 до 19,7% населения мира. Реальное распространение заболевания еще выше: показано, что в 60-85% случаев легкая и среднетяжелая ХОБЛ остается невыявленной. При этом, заболеваемость ХОБЛ среди населения Российской Федерации характеризуется неуклонным ростом. Малосимптомное длительное течение дебюта заболевания, с последующим неуклонно прогрессирующим и инвалидизирующим характером течения, определяет высокое медико-социальное значение патологии. ХОБЛ вносит существенный вклад в рост временной нетрудоспособности, увеличение случаев инвалидности и преждевременной смертности населения. ХОБЛ занимает третью-четвертую позицию среди причин смерти в мире.

Ключевым патогенетическим звеном ХОБЛ является комплексный иммунопатологический процесс, включающий компоненты врожденного и адаптивного иммунитета. Предполагается, что динамика и вариант течения ХОБЛ определяется характером иммунного ответа организма, видом вовлеченных

иммунокомпетентных клеток. Однако в мировой научной литературе нет исчерпывающих данных о механизмах развития иммунного ответа организма при ХОБЛ, недостаточно определены местные и системные биомаркеры ХОБЛ, которые можно было бы использовать для прогностической оценки характера течения патологического процесса, остается неясной связь между тяжестью заболевания и профилем метаболических и воспалительных маркеров. Актуальными остаются вопросы корреляции показателей внешнего дыхания с иммунологическими, регуляторными и метаболическими биомаркерами при разных формах и стадиях заболевания.

Проведенное автором исследование выявило патогенетические механизмы прогрессирования ХОБЛ, что имеет важное значение для оптимизации диагностики и лечения этого заболевания.

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

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.

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 адекватны поставленным задачам. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным материалом, современными методами исследования, корректной статистической обработкой полученных результатов.

Данные, 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 степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, высокой.

### **Научная новизна и практическая значимость диссертационной работы**

Автором впервые установлены факты, которые имеют важное научное значение для патологической физиологии: выявлена роль различных иммунорегуляторных путей (Th1, Th1/Th17, Th17) с соответствующими цитокиновыми профилями в прогрессировании патологического процесса в дыхательной системе; связь характера системного воспаления при ХОБЛ с модификацией состава жирных кислот мембран иммунокомпетентных клеток и фенотипом заболевания.

Впервые показано, что развитие системного воспаления по Th17 иммунорегуляторному пути связано с дисбалансом насыщенных жирных кислот, дефицитом омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.

Обнаружено, 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 T-хелперного иммунного ответа в сторону Th17 и изменению функциональной активности нейтрофилов.

Диссертационное исследование имеет высокую теоретическую значимость: раскрытие иммуно-метаболических механизмов прогрессирования местного и системного воспаления при хроническом патологическом процессе. Несмотря на фундаментальность настоящей работы, она предполагает использование результатов исследования в клинической медицине. В частности, разработанный автором и запатентованный способ оценки риска развития хронической обструктивной болезни легких может быть основой для разработки персонализированного подхода к терапии и восстановительному лечению заболевания и повышения качества

прогноза развития ХОБЛ. Разработана медицинская технология «Прогнозирование течения хронической обструктивной болезни легких».

### **Оценка содержания работы**

Диссертация изложена на 182 страницах и написана в традиционном плане: введение, обзор литературы, описания объектов и методов исследования, 4 глав результатов собственных исследований, главы заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертационное исследование иллюстрируется 17 рисунками и 43 таблицами. Список литературы представлен 237 источниками, из них 177 – работы иностранных авторов. Следует отметить, что более 50% использованных источников (119 публикаций) опубликованы за последние 5 лет. Таким образом, автор демонстрирует знание современного состояния исследуемого вопроса.

В главе обзор литературы выделяются 4 части, в которых 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. Вместе с тем, в обзоре литературы было бы желательно наличие резюмирующей части, четко поясняющей дефицит в литературных источниках интегративной оценки иммуно-метаболических звеньев патогенеза ХОБЛ.

Во второй главе диссертации дается детальная характеристика объектов и используемых автором методов исследования, четко обозначены критерии включения и исключения пациентов в исследование. Следует отметить, что представленная работа выполнена с помощью современных методических приемов, обеспечивающих исследование патофизиологических механизмов. Применены общеклинические, функциональные и лабораторные методы исследования. Современные иммунологические методы позволили выявить широкий перечень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, оценить уровень экспрессии широкого спектра поверхностных маркеров на иммунокомпетентных клетках. Методическим украшением работы стало хроматографическое исследование липидов лейкоцитов периферической крови. Используемые автором в

диссертации статистические методы исследования адекватны и свидетельствуют о высокой достоверности полученных автором результатов.

Третья глава посвящена характеристике системного воспаления у пациентов с ХОБЛ. Автор четко показал преобладание бронхитического типа у пациентов с ХОБЛ I и эмфизематозного типа – у пациентов с ХОБЛ II и III; особенности цитокинового профиля у больных в разной степени тяжести ХОБЛ; соответствие типов иммунного ответа разной степени тяжести течения заболевания. У пациентов с ХОБЛ выявлено увеличение количества иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих рецептор к IL-6, при возрастании степени тяжести патологического процесса. Автором установлено, что IL-6 сигналинг вносит значительный вклад в развитие Th17 иммунорегуляторного пути, модуляцию свойств моноцитов, нейтрофильных гранулоцитов и формирование системного воспаления у больных ХОБЛ. Интересно, что у пациентов с ХОБЛ II и III, независимо от типа иммунного ответа, наблюдалось высоко достоверное и значительное снижение числа иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих рецептор эндоканнабиноидов CB2.

Четвертая глава диссертации также содержит результаты собственных исследований и посвящена роли липидных медиаторов в регуляции и прогрессировании системного воспаления у пациентов с ХОБЛ. Изучен состав жирных кислот плазмолеммы иммунокомпетентных клеток у пациентов с разными типами иммунного ответа. Зарегистрировано достоверное возрастание доли насыщенных жирных кислот и снижение доли мононенасыщенных жирных кислот у пациентов с ХОБЛ. У всех пациентов с ХОБЛ в мембране лейкоцитов уменьшался пул омега-3 при увеличении пула омега-6 полиненасыщенных жирных кислот. Относительный избыток омега-6 жирных кислот может иметь патогенетическое значение в развитии системного воспаления у пациентов с ХОБЛ, т.к. арахидоновая кислота является предшественником мощных провоспалительных медиаторов. Автором зарегистрировано увеличение уровня тромбоксана и лейкотриена в крови пациентов с ХОБЛ и показано, что у больных ХОБЛ переключение иммунорегуляторного пути с Th1 на Th 17 сопряжено с усилением метаболических превращений омега-6 ПНЖК и интенсивной продукцией провоспалительных и бронхоконстрикторных эйкозаноидов.

Пятая глава диссертации посвящена клинико-функциональным особенностям 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.

В заключении соискателем обобщены полученные научные данные и сделаны интересные и обоснованные предположения. Автор делает заключение, что у больных ХОБЛ развитие Th17-зависимого пути связано с отсутствием эффективной элиминации патогена при иммунном ответе по Th1 пути. При этом, происходит активное вовлечение в воспалительный ответ нейтрофилов, высвобождение ими протеолитических ферментов, которые вызывают деструкцию ткани легких и формирование эмфиземы. Особое внимание уделяется развитию системного воспаления у больных с ХОБЛ по Th1/Th17 иммунорегуляторному пути с появлением дуально-позитивных клеток, что расценивается как переходный путь переключения иммунного ответа Th1 на Th17 фенотип при прогрессировании ХОБЛ. Выявлена корреляция поляризации иммунного ответа в сторону Th17 пути с увеличением экспрессии рецепторов к IL-6, уменьшением экспрессии каннабиноидных CB2 рецепторов, дисбалансом жирных кислот и возрастанием степени тяжести патологического процесса. Выявленное изменение липидного состава иммунокомпетентных клеток при тяжелом течении ХОБЛ представляет особый интерес, поскольку способно усилить синтез провоспалительных и бронхоконстрикторных эйкозаноидов, а также нарушить функционирование липидных рафтов мембран, как основных проводников сигнальных путей от первичных к вторичным системам регуляторных мессенджеров. На основании полученных данных автором сформирована логичная и наглядная концептуальная схема иммуно-метаболических механизмов прогрессирования ХОБЛ.

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

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

Автореферат диссертационной 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) Прослеживается ли аналогия особенностей иммунных реакций у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ с патогенетическими механизмами легочных осложнений при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции?

2) Имеются данные, что у пациентов с ХОБЛ часто регистрируется дефицит витамина D. Вместе с тем, показаны эффекты витамина D, как ингибитора поляризации иммунного ответа в сторону Th-17 фенотипа. Не регистрировали ли Вы позитивного ответа при длительной дотации витамина D пациентам с ХОБЛ?

3) Легкие известны своей уникальной липидной биологией, которая участвует в поддержании структуры легких и осуществления ими дыхательной функции. В то же время имеются данные об участии липидов в воспалении при многих воспалительных заболеваниях. Какова роль метаболических превращений жирных кислот при хроническом воспалении у пациентов с ХОБЛ?

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

Полученные в диссертационном исследовании В.В. Кнышовой сведения могут быть использованы для прогностической оценки течения ХОБЛ у пациентов с целью персонализированного подхода к оказанию медицинской помощи.

#### **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. (в

