

## ОТЗЫВ

доктора биологических наук, профессора Кушнеровой Натальи Федоровны, заведующей лабораторией биохимии ФГБУН Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева Дальневосточного отделения Российской академии наук 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)

Обструктивные заболевания легких, в том числе хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются распространенными, хроническими и гетерогенными заболеваниями органов дыхания. ХОБЛ страдают более 11 млн. трудоспособного населения России. Инвалидизация наступает в среднем через 10 лет после установки диагноза. Высокая частота встречаемости и распространение ХОБЛ в популяции, значительное социально-экономическое бремя обуславливают необходимость поиска способов прогноза течения ХОБЛ, установления предикторов утяжеления заболевания для своевременной профилактики осложнений и адекватного лечения. Диссертационное исследование В.В. Кнышовой посвящено **актуальной** проблеме патофизиологии и пульмонологии – изучению механизмов регуляции системного воспаления при ХОБЛ для установления характера течения заболевания, иммуно-метаболических предикторов степени тяжести, определения их роли в развитии легочной гиперинфляции и утяжеления болезни.

В диссертационном исследовании автором изучен и проанализирован огромный массив данных, включающий состояние иммунной системы, рецепторного аппарата клеток, экспрессию эндогенных каннабиноидных рецепторов на мембране иммунокомпетентных клеток, состав жирных кислот и активность синтеза их оксигеназных производных у пациентов с ХОБЛ разной степени тяжести и различным характером иммунного ответа. Несомненной **новизной** работы явились новые знания о клеточно-молекулярных механизмах развития системной воспалительной реакции при ХОБЛ. В.В. Кнышовой доказано, что механизмом прогрессирования патологического процесса в бронхолегочной системе является развитие Th17 иммунорегуляторного пути, способствующего хронизации воспалительного процесса. Установлены клеточно-опосредованные механизмы реполяризации Th1 типа иммунного ответа в сторону Th17 при прогрессировании ХОБЛ, связанные с увеличением провоспалительных цитокинов IL-6 и TGF- $\beta$ , экспрессии CB2 рецепторов на мононуклеарных лейкоцитах, активацией классического IL-6R сигнального пути на периферических CD4<sup>+</sup>-клетках и нейтрофильных гранулоцитах.

Впервые установлена связь характера системного воспаления при ХОБЛ с модификацией состава жирных кислот (ЖК). При этом выявлены

специфические изменения состава насыщенных, моноеновых и полиненасыщенных ЖК, характерные для каждого иммуно-регуляторного пути.

Проведенный анализ массива данных позволил автору установить иммуно-метаболические механизмы развития легочной гиперинфляции и снижения скорости воздушного потока при ХОБЛ. Впервые показано, 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; модификацией состава насыщенных, моноеновых и полиненасыщенных ЖК с накоплением в мембране иммунокомпетентных клеток n-6 и истощения пула n-3 полиненасыщенных ЖК.

Высокую теоретическую значимость результатов работы В.В. Кнышовой определяет раскрытие иммуно-метаболических механизмов прогрессирования патологического процесса у больных ХОБЛ. Определено патогенетическое значение типа T-хелперного иммунорегуляторного пути, экспрессии IL-6R и эндогенных каннабиноидных рецепторов 2-го типа на иммунокомпетентных клетках, модификации состава ЖК лейкоцитов и их метаболитов в формировании легочной гиперинфляции и прогрессировании бронхиальной обструкции у лиц с ХОБЛ.

Важное практическое значение имеет разработанный автором Способ оценки риска развития хронической обструктивной болезни легких (Патент РФ № 2545740 RU от 26.02.2015), медицинская технология «Прогнозирование течения хронической обструктивной болезни легких», внедренные в научно-практическую деятельность клинического подразделения Владивостокского филиала ДНЦ ФПД - Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения, в учебный процесс подготовки кадров высшей квалификации в аспирантуре в учебном центре.

В диссертационном исследовании автором использован современный методологический и методический подход, исследование выполнено на достаточном объеме материала, использованы адекватные методы медицинской статистики. Результаты исследования опубликованы в журналах рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, а также индексируемых в международных базах «Web of Science» и «Scopus»; широко обсуждены научной общественностью на национальных и международных форумах.

Замечаний к работе не имею.

Учитывая актуальность, новизну результатов, теоретическую и практическую значимость, степень обоснованности положений, выводов и практических рекомендаций, отражение материалов в печати диссертационное исследование Кнышовой В.В. на тему «Иммуно-метаболические механизмы прогрессирования хронической обструктивной

болезни легких» полностью соответствует требованиям п.9-11 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.13 (с изменениями от 25.01.2024), 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.

Заведующая  
лабораторией биохимии,  
д.б.н., профессор



Н.Ф. Кушнерова

05.11.2024

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева Дальневосточного отделения Российской академии наук.

Адрес: 690041, Российская Федерация, Приморский край, г. Владивосток, ул. Балтийская, д. 43

Подпись заверяю

Собственноручную подпись *Кушнеровой Н.Ф.*  
**УДОСТОВЕРЯЮ**  
Зав. лаборатории биохимии ТООИ ДВО РАН  
05 НОЯ 2024 20