

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата медицинских наук, доцента кафедры факультетской и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации Кулик Екатерины Геннадьевны на диссертационную работу Сугайло Иванны Юрьевны «Роль TRP каналов в формировании клинико-функциональных особенностей хронической обструктивной болезни легких», представленную к защите в объединенный совет по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, на соискание ученой степени кандидата медицинских наук 99.0.062.02 (Д 999.199.02) при ДНЦ ФПД и ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) это многофакторное, патогенетически гетерогенное заболевание, занимающее ведущие позиции в структуре респираторной патологии. Заболеваемость и смертность от данного заболевания продолжают расти, что может усугубляться глобальным ростом населения и увеличением стареющего населения в ближайшие десятилетия.

Центральным звеном патогенеза ХОБЛ являются макрофаги, непосредственно взаимодействующие с частицами вдыхаемой пыли, компонентов сигаретного дыма. У генетически предрасположенных лиц происходит дисфункция иммунных клеток с формированием хронического воспалительного процесса. С данной точки зрения интерес представляют каналы с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP), расположенные на клетках респираторного тракта, главным образом эпителиальных клетках и альвеолярных макрофагах и активирующиеся под воздействием механических, химических, осмотических стимулов. Доказано, что TRP рецепторы способны активироваться под действием угольной золы,

компонентов сигаретного дыма, пылевых частиц и влиять на функциональную активность клеток. Несмотря на то, что данные каналы с каждым годом привлекают все большее внимание исследователей по причине их вероятной вовлеченности во многие физиологические и патологические процессы в респираторном тракте, их участие в формировании ХОБЛ и прогрессировании бронхиальной обструкции остается неизученным. С этой точки зрения работа Сугайло И.Ю., направленная на изучение влияния однонуклеотидных полиморфизмов генов *TRPA1*, *TRPM8*, *TRPV1*, *TRPV4* на формирование ХОБЛ и прогрессирование бронхиальной обструкции, является актуальной и раскрывает потенциал практического применения полученных результатов в пульмонологии.

Научная новизна основных выводов и результатов

Научная новизна исследования заключается в характеристике влияния некоторых полиморфизмов генов *TRPA1*, *TRPM8*, *TRPV1*, *TRPV4* на клинико-функциональные особенности течения ХОБЛ. Сугайло И.Ю. впервые определена роль полиморфизмов гена *TRPM8* в качестве биомаркеров формирования ХОБЛ среди курильщиков, а также прогрессирования бронхиальной обструкции у лиц, страдающих данным заболеванием. В частности, установлено, что генотипы CC и GG по полиморфизму rs2052030 гена *TRPM8* увеличивают риск развития ХОБЛ, а носительство аллеля C по полиморфизму rs11562975 гена *TRPM8* ассоциировано с предрасположенностью к прогрессирующей бронхиальной обструкции при ХОБЛ.

Автором впервые изучены особенности экспрессии каналов TRP на макрофагах больных ХОБЛ и установлено преобладание экспрессии канала *TRPV1*, по сравнению с макрофагами курильщиков без признаков бронхиальной обструкции. Кроме того, получены данные, свидетельствующие о повышенной экспрессии канала *TRPV4* на альвеолярных макрофагах пациентов ХОБЛ с прогрессирующей

бронхиальной обструкцией, а также указывающие на взаимосвязь TRPV4 с увеличением продукции воспалительных медиаторов в респираторном тракте больных лиц. Впервые разработаны способы прогнозирования формирования ХОБЛ у курящих лиц и прогрессирования бронхиальной обструкции, использующие математический аппарат биномиальной логистической регрессии и учитывающие молекулярно-генетические биомаркеры и клинико-функциональные предикторы.

Теоретическая и практическая значимость

Получены новые данные о влиянии полиморфизмов генов TRP каналов на формирование ХОБЛ у курящих лиц и прогрессирование бронхиальной обструкции, что обосновывает их использование в качестве биомаркеров заболевания. В диссертации выявлены особенности экспрессии TRP каналов на макрофагах больных ХОБЛ, а также их взаимосвязь с выраженностью воспалительной реакции и клинико-функциональными характеристиками, позволяют говорить о вероятном участии данных белков в патогенезе заболевания и рассматривать их в качестве фармакологических мишеней при разработке новых подходов к терапии.

Сугайло И.Ю. разработан и внедрен в практику пульмонологического отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (ДНЦ ФПД) способ прогнозирования риска формирования ХОБЛ среди курящих лиц, учитывающий данные о генотипе по полиморфизму rs2052030 гена *TRPM8* в комплексе с возрастом и индексом курения (патент на изобретение №2767923 от 06.08.2021 г.). Автором предложен способ прогнозирования прогрессирующей бронхиальной обструкции у пациентов с ХОБЛ на основании информации о носительстве С аллеля по полиморфизму rs11562975 гена *TRPM8*, частоте обострений заболевания, результата оценочного теста ХОБЛ и степени нарушения вентиляционной функции

легких (заявка на выдачу патента на изобретение №2022119286 от 14.07.2022 г.).

Значимость полученных результатов для развития медицинской науки

Полученные Сугайло И.Ю. результаты несомненно имеют как теоретическую, так и практическую значимость для медицинской науки. Диссертационная работа открывает перспективы дальнейшего изучения молекулярных механизмов развития ХОБЛ, а также поиск новых соединений для создания препаратов таргетной терапии данного заболевания.

Достоверность полученных результатов. Оценка содержания диссертации, ее завершенности, замечания по оформлению работы

Автором четко сформулированы цель, задачи и положения, выносимые на защиту. Использованные в диссертационной работе методы исследования адекватны поставленным задачам, современны и информативны. Выборка больных репрезентативна для получения статистически значимых результатов (134 больных ХОБЛ (GOLDII, III, IV) и 104 курящих лиц). Полученные результаты изложены последовательно, подкреплены таблицами и рисунками и обосновывают сформулированные выводы и положения, выносимые на защиту. Структурно диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка основных сокращений и списка использованной литературы. Каждый раздел оформлен в соответствии с ГОСТ. Соискателем проработано 240 источников литературы, в том числе в достаточном количестве опубликованных за последние 5 лет.

Результаты исследования представлены в 9 печатных работах, в том числе 5 – опубликованных в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов

диссертационных исследований. Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертационной работы.

Принципиальных замечаний в диссертационной работе не выявлено. Однако хотелось бы получить ответ на следующий вопрос:

1. У пациентов ХОБЛ в группе с прогрессированием обструкции достоверно чаще встречался сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца, в сравнении с группой без прогрессирования обструкции ($p < 0,01$), чем Вы можете объяснить установленные различия?

2. При расчете математической модели, отражающей зависимость вероятности формирования ХОБЛ среди курящих лиц от генотипа по ОНП гена *TRPM8*, возраста и индекса курения полученная вероятность P соотносится с граничным значением 0,65. В случае $P > 0,65$ можно говорить о повышенном риске формирования ХОБЛ. Если $P = 0,65$, говорит ли это о повышенном риске формирования ХОБЛ?

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертации рекомендовано использовать в практической деятельности врачей-пульмонологов поликлинического и стационарного звена, а также в учебных программах при подготовке специалистов соответствующего профиля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Сугайло Иванны Юрьевны «Роль TRP каналов в формировании клинико-функциональных особенностей хронической обструктивной болезни легких» представляет собой самостоятельно выполненную законченную научно-квалификационную работу, содержащую новое решение актуальной научной задачи по изучению молекулярно-генетических предикторов ХОБЛ и разработку способов персонализированного прогнозирования данного заболевания, имеющей

немаловажное значение для развития медицинской науки по направлению «Пульмонология». Она соответствует требованиям к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, установленным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (ред. от 01.10.2018 г.), а сам автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки).

Официальный оппонент

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры факультетской
и поликлинической терапии
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Амурская государственная
медицинская академия»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

 Кулик Екатерина Геннадьевна

«14» ноября 2022 г.

Адрес: 675006, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95,
тел: 89145628737,

эл. почта: agma.kulik@mail.ru; сайт: www.amursma.ru

Подпись канд. мед. наук, Кулик Е.Г. заверяю
начальник отдела кадров Юсаз (Савеева ЮС)

«14» ноября 2022 г.

