



федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)

443099, РФ, г. Самара,
ул. Чапаевская, 89
тел.: +7 (846) 374-10-01
тел./факс: +7 (846) 374-10-03

e-mail: info@samsmu.ru
сайт: samsmu.ru
ОГРН 1026301426348
ИНН 6317002858

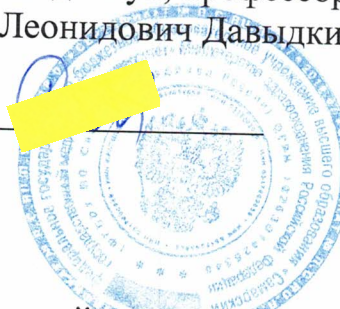
24.10.2022

№ 1230/109-23-5157

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе,
Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Самарский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор мед. наук, профессор,
Игорь Леонидович Давыдкин



ОТЗЫВ

**ведущей организации о научной и практической ценности диссертации
Сугайло Иваны Юрьевны «Роль TRP каналов в формировании
клинико-функциональных особенностей хронической обструктивной
болезни легких», представленной на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология
(медицинские науки)**

Актуальность темы диссертации

Несмотря на достижения в области изучения этиологии и патогенеза хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а также усовершенствование методов ее диагностики и лечения, данное заболевание по-прежнему занимает одну из ведущих позиций среди хронической респираторной патологии. Актуальным с точки зрения подходов персонифицированной медицины остается вопрос прогнозирования риска формирования ХОБЛ среди курящих лиц, а также прогнозирования прогрессирования бронхиальной обструкции у пациентов с уже имеющимся заболеванием.

ХОБЛ формируется не у всех курильщиков, что свидетельствует о генетической предрасположенности и, как следствие, дисфункции иммунных клеток с формированием хронического воспалительного процесса. Согласно современным представлениям важнейшая роль в патогенезе ХОБЛ принадлежит системе врожденного иммунитета, прежде всего, бронхиальному эпителию и макрофагам, которые непосредственно взаимодействуют с компонентами сигаретного дыма и пылевыми частицами

и, в дальнейшем, запускают и координируют воспалительный процесс. Доказано наличие функциональной неполноценности альвеолярных макрофагов у больных ХОБЛ, что проявляется дефектом фагоцитоза и эффероцитоза, приводящим к неполной элиминации патогенных микроорганизмов и апоптотических клеток из респираторного тракта. Считается, что в основе дисфункции макрофагов лежит нарушение клеточного микроокружения, вызванное изменением продукции гуморальных медиаторов, активных форм кислорода и азота, внеклеточных везикул, а также прямым воздействием компонентов дыма на клетки.

С данных позиций важными рецепторными посредниками, запускающими клеточную реакцию в ответ на изменение внешних условий, являются некоторые каналы с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP), чувствительные к широкому спектру различных физических (температура, осмотическое давление, механический стресс) и химических стимулов, в том числе пылевым частицам, и оксидативному или нитрозативному стрессу. В данном контексте чаще всего рассматривают каналы TRPA1, TRPM8, TRPV1 и TRPV4, экспрессированные на многих клетках респираторного тракта. Данные каналы примечательны способностью активироваться под действием сигаретного дыма, угольной пыли, компонентов выхлопа дизельных двигателей, частиц, образующихся при сгорании биотоплива, мелкодисперсных частиц оксидов различных металлов.

В связи с дефицитом информации относительно роли TRP каналов в развитии ХОБЛ, работа Сугайло И.Ю. представляет большую актуальность как для фундаментальной науки, так и для клинической пульмонологии.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и природного хозяйства

Представленная диссертационная работа выполнена в лаборатории молекулярных и трансляционных исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» в рамках темы государственного задания ДНЦ ФПД №062 «Новые молекулярные и клеточные механизмы патогенеза хронической обструктивной болезни» (№ гос. регистрации: 4А-А19-119011590166-4).

Новизна исследования и полученных результатов

Полученные Сугайло И.Ю. результаты в ходе проведения диссертационного исследования отличаются несомненной новизной. 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.

Впервые Сугайло И.Ю. 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 автором разработаны способы прогнозирования формирования ХОБЛ у курящих лиц и прогрессирования бронхиальной обструкции, использующие математический аппарат биномиальной логистической регрессии и учитывающие молекулярно-генетические биомаркеры и клинко-функциональные предикторы.

Значимость для науки и практики, полученных автором диссертации результатов

Автором четко сформулированы цель, задачи, положения, выносимые на защиту. Использованные в диссертационной работе методы исследования адекватны поставленным задачам, современны и информативны. Количество больных, включенных в исследование, достаточно для получения статистически значимых результатов. Полученные результаты обработаны с применением большого математического аппарата для статистического анализа, включающего в том числе, дискриминантный, регрессионный и корреляционный анализ, что позволяет считать полученные результаты достоверными, а выводы аргументированными. Сформулированные выводы в целом соответствуют поставленным задачам, полученным результатам и положениям, выносимым на защиту. В диссертационной работе представлены результаты, имеющие значимость в развитии фундаментальной и прикладной медицины. Сугайло И.Ю. получены новые данные о влиянии полиморфизмов генов TRP каналов на формирование ХОБЛ у курящих лиц и прогрессирование бронхиальной обструкции, которые могут использоваться в качестве биомаркеров заболевания. Выявленные особенности экспрессии TRP каналов на макрофагах больных ХОБЛ, а также их взаимосвязь с выраженностью воспалительной реакции и клинко-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.

В результате диссертационного исследования автором 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.). 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.).

Полученные результаты собственных исследований были доложены на региональных научно-практических конференциях, IX съезде врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока, международных конгрессах Европейского респираторного общества, Американского торакального общества. Основные результаты диссертационной работы опубликованы в отечественной и зарубежной научной периодической печати, в том числе в рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах Web of Science и Scopus. Получено свидетельство о государственной регистрации объектов интеллектуальной собственности.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертация состоит из введения, 6 глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, а также четыре главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы.

Во введении дано описание актуальности выбранной темы, сформулированы цель, задачи, научная новизна. Представлены данные о личном вкладе автора, апробации основных результатов диссертационного исследования.

В первой главе приведены современные данные, касающиеся роли каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) в формировании ХОБЛ и прогрессировании бронхиальной обструкции.

Вторая глава содержит подробное описание материалов и методов исследования, методов статистического анализа полученных результатов, также в данной главе дана клиническая характеристика больных, принявших участие в исследовании. В третьей главе описана роль генотипов и аллельных вариантов TRP каналов в формировании ХОБЛ и прогрессировании бронхиальной обструкции.

Четвертая глава посвящена особенностям экспрессии TRP каналов на макрофагах *in vivo* и *in vitro*. В пятой главе приведены данные, указывающие на взаимосвязь TRP каналов с особенностями воспаления дыхательных путей у больных хронической обструктивной болезнью легких.

В шестой главе предложены способы прогнозирования формирования ХОБЛ и прогнозирования прогрессирующей бронхиальной обструкции с учетом индивидуальных молекулярно-генетических маркеров и сопутствующих клиничко-функциональных предикторов.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ в ведущих рецензируемых научных журналах, включая входящие в 1 квартиль

международной реферативной базы Web of Science, из них 5 - в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, в том числе патент РФ на изобретение.

Значимость полученных результатов для развития медицинской науки

Значимость полученных результатов исследования для развития медицинской науки сложно переоценить. В диссертационной работе представлены данные, открывающие возможность прогнозирования формирования ХОБЛ среди курящих лиц и прогрессирования бронхиальной обструкции у больных, страдающих данным заболеванием. Полученные результаты создают хорошую научную базу для дальнейших исследований в области определения молекулярно-генетических механизмов формирования ХОБЛ среди курящих лиц и прогрессирования бронхиальной обструкции у пациентов с ХОБЛ.

Достоверность полученных результатов

Высокая достоверность полученных результатов подтверждается достаточной выборкой обследованных пациентов с ХОБЛ (134 человека) и курящих лиц без признаков бронхиальной обструкции (104 человека), с применением четких критериев включения и исключения, а также использованием современных методов исследования и статистической обработки данных. Сформулированные выводы и положения, выносимые на защиту, полностью раскрывают поставленные цели и задачи. Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, взаимосвязью выводов и поставленных задач. Сопоставление полученных результатов с работами других авторов позволяет судить о том, что представленные в диссертации данные являются новыми и имеют высокую степень достоверности.

Результаты по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные результаты могут быть использованы при обучении врачей-ординаторов и аспирантов по специальности «Пульмонология», а также в практической работе врачей-пульмонологов амбулаторного звена.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

В предоставленном автореферате диссертации соблюдено четкое соответствие содержания работы, изложены основные результаты исследования, в иллюстрированном материале отражены наиболее важные материалы диссертации. Список работ в полной мере отражает полноту изложенных материалов диссертационной работы.

Замечания и вопросы по диссертации

Существенных замечаний по работе и тексту диссертации нет.

Заключение

Диссертация Сугайло Иванны Юрьевны «Роль TRP каналов в формировании клиничко-функциональных особенностей хронической обструктивной болезни легких» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи

по изучению взаимосвязей генетических особенностей TRP рецепторов с формированием и течением ХОБЛ, а также разработке способов прогнозирования риска формирования ХОБЛ среди курящих лиц и прогрессирования бронхиальной обструкции у пациентов с уже имеющимся заболеванием, что имеет значение для развития медицинской науки по направлению «Пульмонология».

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Сугайло Иванны Юрьевны полностью соответствует требованиям, установленным п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 01.10.2018 г. № 1168), а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки).

Отзыв обсужден на заседании кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 2 от 20 октября 2022 г.

Заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

 Жестков Александр Викторович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, Самарская область, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89. Телефон: +7(846) 3741004, e-mail: info@samsmu.ru

