

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, заслуженного врача РФ, профессора кафедры клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации Черняка Бориса Анатольевича 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) поражает миллионы людей во всем мире и, как известно, является одной из ведущих причин смерти. Данное заболевание по определению является хроническим, обычно прогрессирующим заболеванием с глобальной распространенностью 10,7% у людей 30 лет и старше и в основном связано с активным или пассивным курением, вдыханием аэрополлютантов. Согласно современным представлениям механизм развития ХОБЛ заключается в воздействии дыма и пылевых частиц на респираторный эпителий и альвеолярные макрофаги, что приводит к дисфункции данных клеток у предрасположенных лиц, последующему нарушению мукоцилиарного клиренса, накоплению продуктов клеточного распада, хроническому воспалению и

ремоделированию дыхательных путей. Причем, центральная роль в рецепции компонентов сигаретного дыма и пылевых частиц отводится каналам с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP), из которых наиболее распространены TRPM8, TRPA1, TRPV1, TRPV4. Однако роль TRP каналов в развитии ХОБЛ остается малоизученной. Данные о генетических вариациях и особенностях экспрессии TRP представлены в единичных работах или отсутствуют. С этой точки зрения диссертационная работа Сугайло И.Ю. является актуальной и позволяет расширить представление о конкретных молекулярных механизмах, влияющих на предрасположенность к данному заболеванию и на особенности его течения.

Связь с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Оппонируемая диссертационная работа выполнена в рамках темы государственного задания НИР в лаборатории молекулярных и трансляционных методов исследования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

Научная новизна основных выводов и результатов

Автором 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.

Соискателем 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.

Сугайло И. Ю. 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 клиничко-функциональные предикторы.

Теоретическая и практическая значимость

В диссертационной работе 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. Выявленные особенности экспрессии TRP каналов на макрофагах больных ХОБЛ, а также их взаимосвязь с выраженностью воспалительной реакции и клиничко-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.

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.). Сугайло И. Ю. 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

Установление генетических детерминант формирования ХОБЛ и прогрессирования бронхиальной обструкции позволяет разрабатывать подходы к персонализированной первичной и вторичной профилактике ХОБЛ. На основании предложенных способов прогнозирования представляется возможным выявление пациентов, подверженных ХОБЛ, а также подбор адекватной терапии для пациентов ХОБЛ с высоким риском прогрессирования бронхиальной обструкции.

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

Для достижения цели исследования автором обследовано достаточное количество пациентов (134 больных с ХОБЛ и 104 курящих). Четко сформулированы цели и задачи исследования, в соответствии с которыми получены соответствующие убедительные результаты и сделаны выводы. Диссертация построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными. В ходе работы автором самостоятельно использованы современные методы и подходы к реализации исследования. Результаты получены на сертифицированном оборудовании. Использовано сравнение авторских и ранее полученных данных. Грамотно проведенный статистический анализ собранных данных позволяет судить о достоверности полученных результатов, а выводы считать аргументированными.

Диссертация имеет традиционное оформление, состоит из введения, шести глав: обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований (четыре главы), а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка основных сокращений и списка

использованной литературы. Исследовательская работа представлена на 145 листах машинописного текста, содержит 17 таблиц, 24 рисунка, 2 формулы для расчета данных. Список цитированной литературы включает 240 источников литературы, отечественных и зарубежных авторов.

Автореферат диссертации полностью соответствует содержанию диссертации. Основные положения диссертации опубликованы в достаточном количестве печатных работ в ведущих рецензируемых научных журналах, в том числе входящих в 1 квартиль международной реферативной базы Web of Science, из них 5 - в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, включая один патент на изобретение.

Принципиальные замечания к диссертационной работе отсутствуют, однако в процессе рецензирования возник следующий вопрос:

1. Каким образом получали мокроту у испытуемых контрольной группы?
2. Встречались ли пациенты с OVERLAP-синдромом в Вашем исследовании?

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы целесообразно использовать в учебном процессе для подготовки специалистов по профилю «Пульмонология», а также в поликлиническом звене медицинских учреждений с целью прогнозирования риска формирования ХОБЛ среди курящих, а также прогрессирования бронхиальной обструкции у больных с уже имеющимся заболеванием.

Заключение

Диссертация Сугайло Иванны Юрьевны «Роль TRP каналов в формировании клинико-функциональных особенностей хронической обструктивной болезни легких» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по изучению генетической детерминации и разработке способов прогнозирования риска формирования

ХОБЛ среди курящих, а также прогрессирования бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ. Данная работа соответствует требованиям к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, установленным п. 9. Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (исправленное от 01.10.2018 г. №1168), а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки).

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ,
профессор кафедры клинической аллергологии
и пульмонологии Иркутской государственной
медицинской академии последипломного
учреждения дополнительного профессионального
образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального
образования» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Черняк Борис Анатольевич

«24» октября 2022 г.

Адрес: 664043, г. Иркутск, Микрорайон Юбилейный, д. 100.

Тел./факс: (3952) 465-326

e-mail: ba.chernyak@gmail.com

сайт: www.igmaro.ru



Подпись

ЗАВЕРЯЮ

Нач. отдела кадров

Подпись д-ра медицинских наук, профессора

Черняка Бориса Анатольевича заверяю

начальник отдела кадров

«24» октября 2022 г.