

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

Котовой Ольги Сергеевны «Фенотипы профессиональной хронической обструктивной болезни легких (клиника, диагностика, лечение)», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.02.04 - медицина труда

Одним из важных направлений исследований в области медицины труда является изучение молекулярно-генетических особенностей профессиональных заболеваний. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких (ПХОБЛ) – это результат взаимодействия бронхолегочной системы и агрессивных аэрогенных факторов производственной среды. Изучение механизмов этого взаимодействия на клеточном и молекулярном уровнях, их ассоциации с клиническими проявлениями болезни позволяет не только лучше понимать патофизиологические основы заболевания, но, главное, открывает перспективы выявления новых диагностических маркеров и подходов к терапии. В настоящее время диагностика ПХОБЛ представляет сложную задачу из-за недостаточности объективных критериев диагноза, алгоритмов дифференциальной диагностики от ХОБЛ непрофессиональной этиологии. Высокие показатели инвалидизации и смертности от ПХОБЛ определяют потребность в новых стратегиях терапии. В связи с этим актуальность работы не вызывает сомнений, так как посвящена этиологической дифференциации и патогенетическому фенотипированию профессиональной ХОБЛ в зависимости от производственного этиологического фактора, оптимизации прогноза и лечения на основе совершенствования клинико-функциональной и молекулярно-генетической диагностики.

Цель и задачи исследования четко сформулированы, выводы и основные положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам, логически следуют из полученных результатов, обоснованы.

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые по результатам комплексного клинико-гигиенического проспективного исследования

доказано модифицирующее влияние производственных этиологических факторов на клеточно-молекулярные механизмы ПХОБЛ, что приводит к формированию разных фенотипов на клиническом уровне. Определены различия генетической основы заболевания при воздействии разных промышленных аэрозолей. Установлено, что независимо от этиологии, ПХОБЛ отличается от ХОБЛ, вызванной табакокурением, частотой обострений, тяжестью ограничения воздушного потока, качеством жизни, риском неблагоприятного исхода по причине пневмонии, типом клеточного воспаления, сывороточными концентрациями интерлейкина 1β (IL 1β), моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP 1), матриксной металлопротеиназы 7 (MMP 7), медь/цинк зависимой супероксиддисмутазы 3 (Cu/ZnSOD 3), растворимой сосудистой молекулы адгезии 1 типа (sVCAM 1). Патогенетическими особенностями ПХОБЛ при развитии заболевания в условиях воздействия токсичных газов являются повышение плазменных или сывороточных концентраций фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF), трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF β 1), матриксных металлопротеиназ 1 и 9 изоферментов, снижение – фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF А) и оксида азота, в результате воздействия неорганической пыли — увеличение основного фактора роста фибробластов (FGF 2) и 8-изо-простагландина F 2α (8-изо-PGF 2α). Показана взаимосвязь выявленных особенностей патогенеза ПХОБЛ и наиболее значимых клинических проявлений. Доказаны ассоциации особенностей эндотипов и фенотипов ПХОБЛ со стажем работы и интенсивностью воздействия этиологического фактора. Выявлены генетические маркеры риска развития ПХОБЛ в условиях экспозиции токсичных газов — генотип GG ОНП rs1828591 и неорганической пыли — генотип AA ОНП rs1828591 и GG rs1800470.

Работа вносит значительный вклад в развитие теоретических основ профессиональной пульмонологии. Значительно дополнены представления о патогенетических механизмах формирования заболеваний бронхолегочной системы в условиях воздействия неблагоприятных производственных факторов.

Практическую значимость полученных результатов определяют разработанные в исследовании биохимические и клинические маркеры фенотипов «ПХОБЛ от воздействия токсичных газов» и «ПХОБЛ от воздействия неорганической пыли». Новые подходы к диагностике позволяют оптимизировать экспертизу связи заболевания с профессией и лечение больных. Частью диссертационной работы было рандомизированное клиническое исследование, которое показало эффективность дифференцированной терапии фенотипов ПХОБЛ для уменьшения частоты обострений, симптомов, улучшения функции легких и гемодинамики малого круга кровообращения, снижения скорости прогрессирования заболевания и улучшения качества жизни больных. Определение генетических маркеров риска ПХОБЛ в зависимости от условий труда расширяет возможности применения в профпатологии методов персонализированной медицины.

Методология исследования, основанная на системном подходе, достаточное количество обследованных больных, оптимальный набор современных инструментальных, лабораторных, гигиенических методов, позволяющих всесторонне исследовать условия труда, эндотип и фенотип ХОБЛ, обеспечили достоверность полученных научных результатов. Методы статистической обработки данных соответствуют цели, задачам, дизайну исследования, современны и использованы корректно. Работа неоднократно обсуждена на национальных и международных научных мероприятиях. Результаты исследования в полной мере представлены в научной литературе. Получены три патента, разработана медицинская технология, данные, полученные в исследовании, использованы при создании Федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ПХОБЛ (утверждены ассоциацией врачей и специалистов медицины труда).

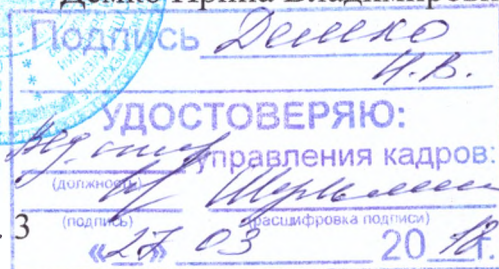
Заключение: диссертационная работа Котовой Ольги Сергеевны на тему «Фенотипы профессиональной хронической обструктивной болезни легких (клиника, диагностика, лечение)», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.02.04 – медицина труда, является

самостоятельным, завершенным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения о фенотипах профессиональной ХОБЛ от действия токсичных газов и неорганической пыли - клинико-патогенетических особенностях, диагностике, лечении, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение. По актуальности решаемой научной проблемы, новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертационное исследование Котовой Ольги Сергеевны полностью соответствует всем требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней (утв. Постановлением Правительства России от 24 сентября 2013 года № 842 в ред. с изменениями, утв. Постановлением Правительства России от 21 апреля 2016 года № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Котова Ольга Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.02.04 - медицина труда.

Заведующий кафедрой внутренних
болезней №2 с курсом ПО
ФГБОУ ВО КрасГМУ
им. проф. В.Ф. Войно-
Ясенецкого Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор



Демко Ирина Владимировна



100202, г. Красноярск ул. Партизана Железняка, д. 3

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России,

Телефон +7(391)2283469, e.mail demko64@mail.ru