

## ОТЗЫВ

официального оппонента профессора, доктора медицинских наук Купаева Виталия Ивановича на диссертационную работу Шаханова Антона Валерьевича на тему: «Клиническое значение полиморфизма генов NOS1 и NOS3 и оксида азота у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

**Актуальность темы диссертационной работы.** В настоящее время уделяется много внимания снижению смертности от хронических неинфекционных заболеваний. Среди них лидирующие позиции по смертности занимают болезни сердечно-сосудистой и дыхательной систем. По распространённости среди заболеваний дыхательной системы второе место после хронической обструктивной болезни лёгких занимает бронхиальная астма (БА), число больных которой в мире достигает 300 миллионов человек. Большой интерес представляет изучение пациентов с сочетанной патологией бронхиальной астмы и гипертонической болезни (ГБ), доля которых составляет от 12.9% до 37.6% и увеличивается с возрастом. Вместе с тем многие вопросы, касающиеся клинического течения и патогенеза коморбидной патологии бронхиальной астмы и гипертонической болезни, остаются открытыми. Одним из возможных общих звеньев патогенеза БА и ГБ является нарушение выработки оксида азота (NO). Снижение выработки оксида азота эндотелием приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и повышению артериального давления. Так же показано, что оксид азота в малых концентрациях препятствует бронхоспазму, участвует в регуляции ионного транспорта и барьерной функции в эпителии, синхронного движения ресничек в верхних дыхательных путях, секреции слизи и мукоцилиарного клиренса, участвует в развитии воспаления, влияя на продукцию провоспалительных

медиаторов в эпителии и ингибируя функциональную активность Т-лимфоцитов.

Результаты генетических исследований показывают участие генов NO-синтазы в патогенезе множества заболеваний, среди которых БА и ГБ. Представляется весьма актуальным изучение клинико-патогенетического значения оксида азота и полиморфизма генов NOS1 и NOS3 у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью.

Поэтому диссертационная работа А.В.Шаханова, посвященная изучению клиническо-лабораторных, в том числе молекулярно-генетических, закономерностей течения бронхиальной астмы в сочетании с гипертонической болезнью, несомненно, является актуальной. Она имеет научное, прикладное значение и позволяет дополнить фундаментальные исследования по изучению механизмов патогенеза двух часто встречаемых коморбидных состояний, таких как БА и ГБ.

**Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации, обусловлена:**

Достоверность и обоснованность результатов исследования базируется на глубоком анализе литературы по теме диссертации, достаточном объеме исследуемой выборки, строгом соблюдении применяемых методик и тщательной обработке полученных результатов с применением современных методов статистической обработки данных.

**Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Впервые изучено клиническое значение уровней метаболитов оксида азота в крови у больных с сочетанным течением бронхиальной астмы и гипертонической болезни и показана их связь с развитием сочетанной патологии.

Впервые проведена комплексная оценка показателей оксида азота у больных с сочетанным течением бронхиальной астмы и гипертонической

болезни, включающая уровень метаболитов оксида азота в крови и измерение выдыхаемой фракции оксида азота.

Впервые изучена распространённость полиморфизма генов NOS1 84G/A и NOS3 786C/T у больных с сочетанным течением бронхиальной астмы и гипертонической болезни в Рязанской области и изучено клиническое значение.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики.**

Полученные результаты расширяют представление о роли генетических факторов и оксида азота в формировании сочетанной патологии бронхиальной астмы и гипертонической болезни и особенностях их клинического течения. Обнаружение T-аллеля полиморфизма NOS3 786C/T позволят оценить риск развития артериальной гипертензии у больных бронхиальной астмой, что в свою очередь делает эффективной первичную профилактику сердечно сосудистых заболеваний.

### **Содержание и оформление диссертации.**

Диссертационная работа изложена на 114 страницах машинописного текста, иллюстрирована 33 таблицами и 17 рисунками. Состоит из введения, 7 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 171 источник, в том числе 73 отечественных и 98 зарубежных авторов.

В разделе «Введение» автор дает общую характеристику работы и доказывает актуальность изучаемой проблемы. Цель работы сформулирована четко и корректно, задачи соответствуют цели и определяют направление исследования проблемы. Выводы логично вытекают из представленного материала, отвечают поставленным задачам.

Первая глава представляет аналитический обзор литературы. Автор представил современные данные о распространенности бронхиальной астмы, как глобальной медико-социальной проблеме и ее сочетании с

гипертонической болезнью. Подробно рассмотрена роль генетических факторов и оксида азота в патогенезе бронхиальной астмы и гипертонической болезни.

В главе «Материалы и методы» представлен дизайн выполненного исследования, дана общая характеристика работы. Описаны используемые методики исследования: исследование функции внешнего дыхания, определение уровня суммарных метаболитов оксида азота, измерение содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе, определение полиморфизмов генов синтаз оксида азота. Представлена методология статистической обработки полученных результатов.

В четырех главах собственных исследований даны клинικο-демографическая характеристика исследуемых групп, описано содержание в крови метаболитов оксида азота, содержание его в выдыхаемой фракции, выдыхаемой оксида азота, полиморфизм генов NOS1 и NOS3 у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью.

В главе 7 автором проводится обсуждение полученных данных.

Таким образом, автором было показано, что сочетанное течение смешанной формы бронхиальной астмы и гипертонической болезни препятствует достижению целевых значений артериального давления и сопровождается более высокой степенью артериальной гипертензии по сравнению с изолированной гипертонической болезнью.

Уровень метаболитов оксида азота в крови больных с изолированной бронхиальной астмой выше, чем в крови больных с сочетанием бронхиальной астмы и гипертонической болезни. Уровень метаболитов оксида азота в крови больных с сочетанием бронхиальной астмы и гипертонической болезни выше, чем в крови больных с изолированной гипертонической болезнью.

У пациентов с изолированной гипертонической болезнью отмечается снижение уровня метаболитов оксида азота в крови с увеличением стадии

гипертонической болезни и степени артериальной гипертензии. Степень тяжести и объём базисной терапии бронхиальной астмы не оказывает достоверного влияния на уровень метаболитов оксида азота в крови.

Уровень выдыхаемой фракции оксида азота у больных бронхиальной астмой не зависит от наличия гипертонической болезни.

Частота встречаемости Т-аллели полиморфизма NOS3 786С/Т у больных с сочетанием бронхиальной астмы и гипертонической болезни выше, чем у больных с изолированной бронхиальной астмой. Наличие Т-аллели полиморфизма NOS3 786С/Т ассоциировано с более высокой частотой развития гипертонической болезни у больных бронхиальной астмой.

С-аллель полиморфизма NOS3 786С/Т ассоциирована с более низким уровнем метаболитов оксида азота в крови у больных с сочетанием бронхиальной астмы и гипертонической болезнью, по сравнению с Т-аллелью. При этом уровень метаболитов оксида азота в крови возрастает в ряду генотипов СС < СТ < ТТ.

Все выдвигаемые положения и заключения достаточно аргументированы.

### **Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний к работе нет. В дискуссионном порядке возникли вопросы:

1. Все пациенты с БА находились на стационарном лечении. Какая доля пациентов, включенных в исследование, принимала системные ГКС в малых дозах, и сколько пациентов с БА имели стероидную зависимость?
2. Название работы: «Клиническое значение полиморфизма генов NOS1 и NOS3 и оксида азота у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью», однако, всё исследование было проведено на пациентах со смешанной бронхиальной астмой в условиях стационара. Насколько правомочно распространить результаты работы на все популяцию больных

БА, особенно с аллергическим фенотипом заболевания часто встречаемого в поликлинике?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Шаханова Антона Валерьевича на тему: «Клиническое значение полиморфизма генов NOS1 и NOS3 и оксида азота у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, является законченным научно-квалификационным трудом, посвященным одной из наиболее острых проблем современной медицины – проблеме персонализированного подхода к пациенту с высоким риском БА и артериальной гипертензии.

Диссертация Шаханова Антона Валерьевича по своей актуальности, объему выполненных исследований, новизне полученных данных, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п.9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемых к диссертациям, а автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Заведующий кафедрой семейной медицины ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ  
Минздрава России, адрес: 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул.  
Чапаевская, 89, тел./факс (846) 333 2976; e-mail: [vk1964sam@rambler.ru](mailto:vk1964sam@rambler.ru),  
доктор медицинских наук (14.01.25 – пульмонология), профессор  
Виталий Иванович Купаев

28 декабря 2017 г.

