

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой детских болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России Ильенковой Натальи Анатольевны на диссертационную работу Семерник Ольги Евгеньевны на тему: «Оптимизация диагностики и прогнозирования течения бронхиальной астмы и атопического дерматита у детей с учетом молекулярно-генетических взаимоотношений» представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

Актуальность темы исследования

Актуальность изучения молекулярно-генетических взаимоотношений у детей с аллергопатологией не вызывает сомнений. Важность поиска новых данных, имеющих научное и прикладное значение, обусловлено высокой распространенностью аллергических заболеваний среди детского населения. В Российской Федерации распространенность бронхиальной астмы (БА) среди детей и подростков – около 10%, а атопический дерматит (АД) поражает около 13 % детей. Бронхиальная астма и атопический дерматит имеют важное медико-биологическое и социальное значение, что обусловлено растущей распространенностью данных патологий во всем мире, прогрессивностью их течения, снижением качества жизни детей и их социальной адаптации, а при тяжелом течении развитием инвалидизации.

В последние годы особое внимание ученых привлекают исследования патогенетических механизмов формирования данных заболеваний. Известно, что в основе данных патологий лежат генетические факторы, что предопределяет не только уровень экспрессии различных факторов, но и ответ на различные виды терапевтических вмешательств. Изучение молекулярных аспектов патогенеза как бронхиальной астмы, так и атопического дерматита позволяет осуществить поиск новых маркеров тяжести течения данных заболеваний и позволяет определить

некоторые аспекты общей концепции патогенеза аллергических заболеваний у детей с учетом молекулярно-генетических взаимоотношений и является актуальным, перспективным и значимым.

Обозначенные выше проблемы определяют актуальность научную и практическую значимость диссертационного исследования Семерник О.Е.

Достоверность и новизна результатов диссертации.

Диссертационная работа Семерник О.Е. является научно-значимой и обладает новизной. Впервые было установлено, что в сыворотке крови у детей при БА и АД отмечаются изменения концентрации факторов роста и металлопротеиназы 9, при разных степенях тяжести заболеваний, продолжительности патологического процесса и особенностях аллергоанамнеза. Показано, что у больных с данными нозологиями отмечается повышение концентрации VEGFA, TGF β , MMP9 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), при этом отмечается корреляционная зависимость между уровнем VEGF A, TGF β 1 в сыворотке крови и степенью тяжести БА. Данный факт подтверждает высокую чувствительность этого цитокина как биологического маркера тяжести течения заболевания.

В ходе данной работы впервые выявлены статистически значимые отличия частоты встречаемости генотипов и аллелей среди пациентов с аллергическими заболеваниями и детей контрольной группы в отношении следующих однонуклеотидных замен: *Arg25Pro* гена *TGF- β 1* и *320A > C* гена *MMP20* ($p < 0,05$). При этом установлено, что взаимодействие данных полиморфных вариантов значительно повышает риск развития аллергических заболеваний у детей. А проведенный анализ межгенного взаимодействия полиморфных вариантов *634G > C* гена *VEGFA*, *Arg25Pro* гена *TGF β 1* и *-8202A > G* гена *MMP9* позволил построить статистически значимые модели межгенного взаимодействия для пациентов трех обследованных групп больных БА, АД и их сочетанием. Во всех моделях

установлены сильные синергичные связи между исследуемыми полиморфными локусами, способствующие повышению риска развития аллергических заболеваний у детей.

Научной новизной также обладают полученные данные при исследовании протеомного профиля сыворотки крови детей. В ходе данного исследования установлено, что у больных бронхиальной астмой, атопическим дерматитом и их сочетанием отмечаются различия в протеомном спектре сыворотки крови в диапазоне молекулярных масс 25-59 кДа по сравнению с контрольной группой. Кроме того идентификация молекул у обследованных пациентов позволила выявить отличия экспрессии по таким белкам, как глутатионпероксидаза 3, транстиретин, а также C4В и С3 компонентам системы комплемента. При этом показана роль каждой из этих белковых молекул в патогенезе аллергических заболеваний. Установленные особенности протеомного спектра у детей с аллергическими заболеваниями расширяют наши представления о молекулярных аспектах патогенеза БА и АД, что обеспечивает новые возможности для диагностики и терапии.

Впервые выявлены молекулярно-генетические факторы, способствующие повышению риска развития тяжелого течения данных заболеваний, на основании которых разработаны модели прогнозирования течения данных заболеваний у детей. Причем данные модели были преобразованы в программы, которые могут быть использованы в практической деятельности и позволяют оптимизировать подходы к диагностике, прогнозированию течения и лечению больных, страдающих БА, АД и их сочетанием.

Достоверность проведенного диссертационного исследования установлена по анализу статистического материала, использованного в процессе работы. Статистическая обработка была выполнена с использованием современных прикладных программ и адекватных методов анализа. Описанные материалы и методы исследования являются современными и позволяют достоверно оценивать полученные результаты. Положения выносимые на защиту являются научно

обоснованными и отражающими суть собственных результатов исследования. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из поставленных цели и задач.

Практическая ценность и значимость полученных автором результатов

Результаты проведенного диссертационного исследования Семерник О.Е. обладают практической значимостью. Так, установлено, что повышение концентрации VEGFA и снижение уровня TGF β в сыворотке крови больных может быть использовано как маркер тяжелого течения БА у детей. Более того, предложены формулы для определения величины риска развития тяжелого течения БА у детей, страдающих АД, включающие результаты исследования сыворотки крови на содержание данных факторов роста. А также разработаны отдельные прогностические модели, учитывающие результаты как содержания металлопротеиназы 9 в сыворотке крови, так и особенностей ее наследования (определение полиморфных вариантов *A-8202G* гена *MMP9*).

Установлено, что у носителей ArgArg-генотипа по полиморфизму Arg25Pro гена TGF β ₁, значительно повышен риск развития не только БА (*OR* = 10,57; 95 % *CI* – 4,17-26,79, *p* < 0,001) но и сочетания БА и АД (*OR* = 6,57 [95 % *CI* – 3.02 – 14.33, *p* < 0,001]), а наследование аллельного A/A-варианта полиморфизма - 8202A>G гена *MMP9* повышает риск развития АД более чем в 7,55 раза (*OR* = 7,55 [95 % *CI* – 2,97 – 19,21, *p* < 0,001]). Полученные данные позволили рекомендовать проводить определение полиморфных вариантов -634G > C гена *VEGFA* и Arg25Pro гена TGF β ₁ у детей, страдающих БА и АД, для дальнейшей оптимизации тактики ведения данных пациентов. В случае выявления ArgArg-генотипа или гетерозиготного варианта -634G > C гена *VEGFA* осуществлять регулярный диспансерный контроль за состоянием ребенка и рекомендовать перейти на более высокую ступень терапии.

Результаты комплексного клинико-лабораторного и молекулярно-генетического обследования пациентов позволили выявить наиболее значимые

факторы, повышающие риск тяжелого течения заболевания, которые легли в основу моделей прогнозирования. Разработанные модели преобразованы в компьютерные программы, позволяющие в течение нескольких минут рассчитать величину риска, вовремя провести коррекцию назначенной терапии ребенку и профилировать развитие осложнений в будущем.

Представленные результаты диссертационного исследования Семерник О.Е. являются практически значимыми и могут быть внедрены и использованы в лечебную деятельность профильных отделений стационаров – педиатрического, аллергологического, пульмонологического. Результаты исследований могут быть включены в учебный процесс на кафедрах последипломного образования врачам педиатрам, аллергологам-иммунологам.

Связь выполненной работы с планом соответствующей отрасли науки и практической деятельности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальностей 14.01.08. - «Педиатрия». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальностей, а конкретно – пунктам 3 (физиология и патология детей периода новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста) и 6 (внутренние болезни у детей) паспорта педиатрии.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Семерник О.Е. имеет стандартную структуру и тип изложения материала, написана грамотным литературным языком, с логичным представлением научных данных и состоит из 342 страниц машинописного текста, содержит 69 рисунков и 61 таблицу. Диссертация состоит из введения, глав литературного обзора, материалов и методов, собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературных источников.

Во введении автором указывается актуальность выбранной темы исследования. Приводятся данные, демонстрирующие необходимость проведения научных исследований в данной области. Согласно общей концепции исследования логично сформированы цель и задачи диссертационной работы. Положения выносимые на защиту научно обоснованы и полностью соответствуют полученным результатам. Статистический анализ проведен с использованием современных и адекватных методов расчета и прикладных компьютерных программ.

Обзор литературы состоит из нескольких разделов, необходимых для восприятия актуальности и обозначения нерешенных вопросов, связанных с изучением роли факторов роста, металлопротеиназы 9, а также протеомного спектра сыворотки крови у больных с аллергическими заболеваниями. Используемые источники литературы отвечают требованиям современности и значимости.

В главе материалы и методы представлена схема дизайна исследования и дана подробная характеристика исследуемых групп, с описанием критериев включения и невключения на каждом из этапов. В достаточной мере приводятся характеристики используемых клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики.

Изложение собственных результатов исследования демонстрирует логичность и последовательность достижения поставленных цели и задач. Результат согласуется с требованиями статистического анализа, иллюстрированы таблицами, схемами, рисунками для лучшего восприятия представляемых данных и выделения важных аспектов диссертационной работы.

В заключении описаны основные результаты диссертационного исследования с представлением научно-обоснованных концепций. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из поставленных задач диссертации, соответствуют полученным собственным результатам исследования.

Список литературы состоит из 266 научно-исследовательских работ, 77 из которых российских авторов, 189 – зарубежных.

Материалы диссертационного исследования достаточно освещены в периодической печати, с публикацией 51 научно-исследовательской работы, включая 17 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 4 статьи в зарубежных изданиях, 12 статей в журналах с базой цитирования Web of Science, Scopus. Также получено 3 патента на изобретение.

Автором представлено внедрение полученных результатов исследования в практическую работу отделения педиатрической клиники Ростовского государственного медицинского университета, отделений педиатрии № 1 и № 2 НИИАП, МБУЗ «Детской городской больницы № 2» г. Ростова-на-Дону, что подчеркивает практическую значимость проведенной диссертационной работы.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Личный вклад автора

Диссертационная работа представляет собой законченную, индивидуальную научную-квалифицированную работу. Непосредственный вклад автора исследования прослеживается на всех этапах написания диссертации (разработка дизайна исследования, формирование цели и задач, основных положений выносимых на защиту, статистический анализ данных, проведение исследования в группе пациентов и экспериментальной части работы, обсуждение результатов, формирование выводов и практических рекомендаций).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования Семерник О.Е. могут быть полезны в деятельности профильных лечебно-профилактических учреждений или отделений стационаров, а именно педиатрических, аллергологических, пульмонологических, а также включены в материалы для обучения врачей

педиатров, аллергологов-иммунологов на этапе последипломного образования медицинских ВУЗов.

Замечания к работе и вопросы

По результатам проведенной комплексной оценки диссертационной работы Семерник О.Е. принципиальных замечаний и возражений нет.

В диссертации имеются опечатки, орфографические ошибки, которые не влияют на общую значимость и научную обоснованность выполненной работы.

В то же время, при анализе материалов исследования возникли вопросы:

1. Вы рекомендуете использовать программы расчета коэффициента риска развития тяжелого течения БА, АД и сочетания БА и АД у детей специалистам первичного звена здравоохранения для проведения коррекции терапии у пациентов. Сколько это времени займет у практического врача? Насколько это актуально в свете широко используемых оценки контроля, степени тяжести заболевания и ступенчатой терапии?
2. Как может изменить существующую, общепринятую диспансеризацию детей с БА и АД определение полиморфизма гена и как это сочетать практическому врачу с существующими клиническими рекомендациями?

Заключение

Диссертационное исследование Семерник О.Е. «Оптимизация диагностики и прогнозирования течения бронхиальной астмы и атопического дерматита у детей с учетом молекулярно-генетических взаимоотношений», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема педиатрии – разработка новых методов оптимизации диагностики и прогнозирования течения бронхиальной астмы и

атопического дерматита у детей с учетом молекулярно-генетических взаимоотношений.

По объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Семерник Ольги Евгеньевны соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.08 - педиатрия.

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой детских болезней
с курсом последипломного образования
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования "Красноярский государственный
медицинский университет имени
профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Ильенкова Наталья Анатольевна

Подпись Н.А. Ильенковой заверяю

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1 Тел.: +7 (391) 220-13-95, email: rector@krasgmu.ru, адрес сайта организации: <https://krasgmu.ru>

