

**Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Российский университет дружбы народов» (РУДН)**

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый проректор – Проректор
по научной работе ФГАОУ ВО
«РУДН» Министерства
образования и науки РФ
д.ф.н. профессор

Н.С. Кирабаев
« 28 » 2017 года



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

О научно-практической значимости диссертационного исследования

Жданович Елены Анатольевны на тему:

**«Возрастная эволюция биомаркеров легочного повреждения и
респираторного сопротивления у детей с бронхолегочной дисплазией»,
представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.08 – педиатрия**

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность проблемы бронхолегочной дисплазии (БЛД) у детей обусловлена как ростом заболеваемости в детской популяции в связи с увеличением выживаемости недоношенных детей, так и снижением качества жизни больных с БЛД, во многом зависящим от адекватности получаемой терапии после рождения. На течение заболевания оказывают влияние многие факторы, в том числе генетические, роль которых в реализации ответа на проводимую терапию требует более глубокого изучения. Хроническое воспаление легочной ткани в сочетании с незавершенностью альвеологенеза и ангиогенеза при БЛД сопровождается синтезом многочисленных биологически активных веществ, являющихся биомаркерами процессов воспаления и фиброза, изучение которых важно для уточнения степени легочного повреждения при данном заболевании. Ведущим патогенетическим фактором периода обострения БЛД является нарушение вентиляционной функции легких, оценка и мониторинг которой важны в том числе и для определения дальнейшей лечебной тактики. У детей раннего возраста для исследования функции внешнего дыхания наиболее доступным, несложным в выполнении и информативным является метод измерения респираторного сопротивления путем прерывания воздушного потока (R_{int}), который ранее не применялся у недоношенных детей с БЛД.

Вышеизложенное определяет актуальность диссертационной работы Е.А. Жданович, поставившей целью изучить полиморфизмы гена $\beta 2$ -адренорецептора, биомаркеры легочного повреждения и функцию внешнего дыхания у детей с БЛД в разных возрастных группах с учетом клинических особенностей течения заболевания.

Связь диссертационной работы с планом соответствующих отраслей науки

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации темы 115030310057. Диссертационная работа выполнялась в рамках реализации государственного задания Министерства здравоохранения России на осуществление научных исследований и разработок по

теме "Разработка новых подходов оценки состояния функции внешнего дыхания у детей, родившихся с экстремально низкой массой тела".

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе впервые в мире проведено изучение частоты встречаемости полиморфизмов Arg16Gly и Gln27Glu гена β 2-адренорецептора (ADRB2) у детей с БЛД и установлена взаимосвязь полиморфизма Gln27Glu данного гена, достоверно чаще встречающегося при БЛД, с особенностями течения заболевания. Обозначена тенденция низкого ответа на бронхолитик у детей с БЛД, имеющих один или оба из вышеназванных полиморфизмов гена ADRB2.

Впервые определено респираторное сопротивление методом Rint и состояние показателя Rint Post (после ингаляции бронхолитика) у недоношенных детей с БЛД в разные возрастные периоды. Доказано, что пик респираторного сопротивления (Rint), измеренного в группе детей с БЛД, приходится на скорректированный возраст от 4 до 8,5 месяцев; с возрастом этот показатель снижается и становится сравнимым с показателем здоровых доношенных детей этой же возрастной группы. В то время как показатель ответа на бронхолитик (Rint Post%), снижаясь с возрастом, не достигает показателя здоровых доношенных детей.

Определены средние уровни противовоспалительного цитокина интерлейкина (ИЛ) -10 и непрямого маркера фиброза – металлопротеиназы 3 (ММР3) в группе здоровых, доношенных детей. Автором доказано, что совместное превышение показателей - ИЛ-10 в 10 и более раз и ММР3 в 2 и более раза от средних значений в группе здоровых доношенных детей - является показателем выраженного легочного повреждения и определяет неблагоприятное течение БЛД.

Диссертантом проведен корреляционный анализ между возрастными показателями, полученными функциональными и лабораторными данными. Установлено, что гестационный и скорректированный возраст (СВ) находятся как во взаимосвязи с провоспалительным ИЛ-1 β и ММР3, так и с показателями Rint и RintPost.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Цель и 4 задачи диссертации адекватны теме исследования и отражают её основное содержание. Работа основана на информативных клинико-анамнестических данных, а использованные лабораторные и инструментальные методы, такие как метод иммуноферментного анализа непрямого маркера фиброза ММР3, провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-4 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10; ПЦР в реальном времени для определения одиночных нуклеотидных полиморфизмов; малоиспользуемый, но простой и информативный метод определения респираторного сопротивления – Rint, современны и адекватны поставленной цели и задачам. Проведена адекватная статистическая обработка полученных данных с помощью современного пакета программы Statistica 10.

Дизайн исследования основан на проведении открытого выборочного поперечного исследования у 119 детей: 40 детей с БЛД (СВ 0-21 месяца) составили основную группу, 59 практически здоровых детей в возрасте 3-9 лет - группу сравнения по генетическому полиморфизму гена ADRB2 и 20 доношенных, здоровых детей (от 8 месяцев до 2 лет) - группу сравнения по биомаркерам и респираторному сопротивлению. Таким образом, следует констатировать, что количество обследованных лиц и первичных материалов репрезентативно.

Представленная диссертация содержит все традиционные разделы и 3 главы собственных результатов исследования (главы 3-5), список используемой литературы состоит из 136 источников (48 отечественных, 88 иностранных), датированных в 75 % случаев последним десятилетием. Работа иллюстрирована достаточным числом рисунков (22) и таблиц (15), двумя клиническими примерами, логично связанных с текстом диссертационной работы.

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации полностью базируются на результатах исследования.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, 4 из них в рекомендованных ВАК журналах.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты проведенного диссертационного исследования имеют непосредственное отношение к практической медицине. Автор предлагает использовать комплексный подход в оценке и мониторинге легочного повреждения в разные возрастные периоды при БЛД, одновременно учитывать клинические, функциональные и биохимические данные, что может помочь в определении дальнейшей тактики ведения данной когорты детей.

Определены пороговые значения респираторного сопротивления (R_{int}) у детей с БЛД в разные возрастные периоды и кратность проведения данного исследования. Определены показатели биомаркеров (ИЛ-10 и ММР3), доказано, что при определенной кратности совместного увеличения их значений от средних значений у здоровых доношенных детей данные показатели можно считать прогностически неблагоприятным признаком легочного повреждения и течения БЛД.

С учетом того, что периоды обострений БЛД часто сопровождаются явлениями бронхиальной обструкции, автор предложил рассмотреть данный вопрос с точки зрения генетических нарушений функции белка - $\beta 2$ -адренорецептора, определяющего способность к бронхоконстрикции. Поскольку, согласно данным литературы, оба из предложенных к исследованию полиморфизма $\beta 2$ -адренорецептора имеют прогностическую и терапевтическую значимость у больных с другим обструктивным заболеванием легких - бронхиальной астмой, автор предположил исследовать влияние данных полиморфизмов у детей с БЛД на клиническое течение заболевания и на функцию внешнего дыхания. В результате проведенного исследования была определена тенденция к снижению ответа на бронхолитик ($R_{intPost}$) у детей с БЛД, имеющих один или оба из определяемых полиморфизмов гена $\beta 2$ -адренорецептора, а также выявлены особенности течения БЛД у данной когорты: чаще регистрировались классическая форма болезни, отмечены более частые госпитализации в стационар в связи с обострением заболевания.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Использование полученных данных представляется возможным в деятельности врачей функциональной диагностики, пульмонологов, педиатров и других специалистов, работающих с детьми. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в учебном процессе в медицинских вузах для преподавания студентам и врачам, получающим дополнительное последипломное образование. Результаты внедрены в лечебно-диагностический процесс пульмонологического отделения ГБУЗ ПК "Краевой детской клинической больницы" г. Перми и в учебный процесс кафедр педиатрического профиля ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Проведенная диссертационная работа создает предпосылки и основу для дальнейших, более углубленных и расширенных исследований в выбранном направлении. Обоснованным с научной и практической точки зрения является изучение биомаркеров легочного повреждения не только как патогенетических и прогностических при БЛД и для определения тяжести заболевания, но и возрастной эволюции этих показателей, определяющих дальнейший прогноз в течении заболевания.

Диссертационная работа написана хорошим доступным языком, полностью соответствует требованиям к оформлению диссертационных работ. Принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Жданович Елены Анатольевны на тему: «Возрастная эволюция биомаркеров легочного повреждения и респираторного сопротивления у детей с бронхолегочной дисплазией», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия, является завершённой, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей научное и практическое значение и решающей актуальную научную

задачу педиатрии - изучение состояния функции внешнего дыхания и показателей легочного повреждения у недоношенных детей с БЛД в раннем возрасте.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, объему, значению для теоретической и практической медицины полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, в редакции Постановления Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор, Жданович Елена Анатольевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Отзыв подготовлен заведующим кафедрой педиатрии медицинского факультета Медицинского института РУДН д.м.н. Д. Ю. Овсянниковым, обсуждён и утверждён на научно-практической конференции кафедры педиатрии, протокол №1 от 6 февраля 2017 г.

Заведующий кафедрой педиатрии
Медицинского факультета
Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов», д.м.н.

Директор
Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов», д.м.н.



Дмитрий Юрьевич Овсянников

Алексей Юрьевич Абрамов

Почтовый адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Макляя, д.6
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов»
Телефон: +7 (495) 434-53-00
Адрес электронной почты: aspirant@office.rudn.ru
Сайт учреждения: www.rudn.ru