

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Минздрава России

Д.М.н., профессор

М.Е. Стаценко

2021 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Семерник Ольги Евгеньевны «Оптимизация диагностики и прогнозирования течения бронхиальной астмы и атопического дерматита у детей с учетом молекулярно-генетических взаимоотношений», представленной к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

Актуальность темы выполненной работы

Проблема аллергических заболеваний в детском возрасте – одна из ведущих проблем современной педиатрии. Согласно официальным статистическим данным аллергические заболевания являются наиболее распространенными среди всех хронических неинфекционных патологий и характеризуются высокими экономическими затратами и значительным снижением качества жизни детей. Наиболее распространенными среди детского населения видами аллергопатологии являются бронхиальная астма (БА) и атопический дерматит (АД). Этиология данных заболеваний до конца не изучена, но считается, что их формирование происходит при

взаимодействии генетической предрасположенности и факторов окружающей среды. При этом особое влияние на тяжесть течения данной патологии оказывают цитокины, такие как факторы роста (фактор роста эндотелия сосудов(VEGFA), трансформирующий фактор роста β [TGF β]), ферменты, участвующие в реорганизации тканей (металлопротеиназы [ММР]), и другие биологически активные молекулы (глутатионпероксидаза, транстретин, различные фракции комплемента). В то же время, их роль в развитии воспаления, а также перестройке тканей пораженных органов, особенности генетических взаимосвязей являются недостаточно изученными.

Актуальным является проведение исследований, уточняющих и дополняющих существующие системы стратификации риска развития тяжёлого течения бронхиальной астмы, атопического дерматита у детей, с учётом молекулярно-генетических факторов. Современные сведения о патогенезе данных заболеваний недостаточны и не позволяют в полной мере описать механизмы формирования тяжелых проявлений данных заболеваний и прогнозировать их развитие.

Таким образом, диссертационное исследование Семерник О.Е., направленное на усовершенствование методов диагностики и прогноза течения аллергических заболеваний у детей путём изучения молекулярно-генетических механизмов патогенеза бронхиальной астмы, атопического дерматита и сочетания данных патологий является актуальным и современным.

Связь выполненной работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

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.

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

Диссертационное исследование Семерник О.Е. является актуальным и значимым, за счёт высокой научной новизны полученных результатов. Автором продемонстрированы изменения концентрации факторов роста и металлопротеиназы 9 в сыворотке крови у детей, страдающих бронхиальной астмой, атопическим дерматитом и их сочетанием, разных степенях тяжести заболеваний, продолжительности патологического процесса и особенностях аллергоанамнеза. При этом впервые показана высокая предикторная значимость фактора роста эндотелия сосудов и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в оценке степени тяжести течения бронхиальной астмы у детей. Кроме того, установлены генетические особенности наследования основных факторов роста и металлопротеиназ, отвечающих за ремоделирование тканей при аллергических заболеваниях. Показано, что у детей, являющихся носителями *ArgArg*-генотипа по полиморфизму *Arg25Pro* гена *TGF β ₁*, значительно повышен риск развития бронхиальной астмы (*OR* составил 10,57; 95% *CI* – 4,17-26,79, $p < 0,001$) и сочетанной аллергопатологии (*OR* = 6,57 [95% *CI* – 3,02 – 14,33, $p < 0,001$]), а у носителей аллельного *A/A*-варианта полиморфизма *-8202A>G* гена *MMP9* повышен риск развития атопического дерматита более чем в 7,55 раза (*OR* = 7,55 [95% *CI* – 2,97 – 19,21, $p < 0,001$]). А также показано, что между полиморфными вариантами *634G>C* гена *VEGFA*, *Arg25Pro* гена *TGF β ₁* и *-8202A>G* гена *MMP9* отмечаются сильные синергичные связи, способствующие повышению риска развития аллергических заболеваний у детей. Впервые исследованы особенности белковых профилей сыворотки

крови больных, страдающих бронхиальной астмой и атопическим дерматитом. На основании результатов клинико-лабораторного, протеомного и генетических исследований определены факторы риска развития тяжелого течения бронхиальной астмы, атопического дерматита и их сочетаний у детей. На основании полученных данных разработаны программы прогнозирования течения различных аллергических заболеваний. Результаты исследования позволили разработать принципиально новые подходы к диагностике аллергической патологии в целом.

Значимость для науки и производства полученных результатов

Теоретическая значимость диссертационной работы Семерник О.Е. заключается в формировании концепции влияния факторов роста и металлопротеиназ на тяжесть течения аллергических заболеваний у детей, страдающих бронхиальной астмой, атопическим дерматитом и сочетанием данных патологий. При этом установлена предикторная значимость VEGFA, TGF β 1 и MMP9 в патогенезе аллергических заболеваний у детей, а также прогнозирования течения данных заболеваний. Кроме того, представлена роль полиморфных вариантов генов факторов роста и металлопротеиназ в формировании бронхиальной астмы, атопического дерматита и их сочетаний, а также возможности влияния их межгенного взаимодействия. Показана значимость проведения мониторинга аллергических заболеваний у детей для определения факторов риска их развития и прогнозирования тяжести их течения.

В результате проделанной научной работы получены совершенно новые данные об особенностях протеома детей, показана предикторная значимость изменения экспрессии отдельных белков и их функции в организме больных с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом, установлены биологические маркеры тяжёлого течения данных

заболеваний, что позволило значительно расширить наши знания о механизмах патогенеза как аллергии в целом, так и отдельных ее клинических проявлений.

Практическая значимость проведенного диссертационного исследования Семерник О.Е. заключается в формировании на основании полученных данных молекулярно-генетических программ прогнозирования развития данных заболеваний (бронхиальной астмы, атопического дерматита и их сочетаний), позволяющих индивидуализировать подходы не только к диагностике, но и к лечению данных больных.

При этом результаты проведенных исследований предоставляют возможность сфокусировать внимание практикующих специалистов на патогенетических основах данных заболеваний, а также позволили определить новые таргетные терапевтические мишени для оптимизации фармакотерапевтических подходов к лечению аллергопатологии у детей.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты проведенного исследования получили применение в работе клиник г. Ростова-на-Дону (педиатрическое отделение клиники РостГМУ, отделений педиатрии №1 и 2 НИИАП, МБУЗ «Детской городской больницы №2» г. Ростова-на-Дону). Результаты исследований включены в лекции и практические занятия на кафедре детских болезней №2 Ростовского государственного медицинского университета для студентов педиатрического факультета, представлены на семинарах для практических врачей.

Результаты диссертационной работы Семерник О.Е. рекомендованы и могут быть использованы в медицинских учреждениях педиатрического и аллергологического профилей. Результаты исследования рекомендованы для включения в учебный процесс на кафедрах медицинских ВУЗов при

подготовке специалистов на вузовском и последипломном этапах обучения.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Семерник О.Е. проведена с соблюдением всех основных требований к проведению исследований. Объем выборки групп исследования достаточен, позволяет ранжировать пациентов в группы и формировать выводы на основании статистического анализа. Соблюдены этические принципы, связанные с подписанием добровольного информированного согласия пациентов во всех исследуемых группах и одобрением локального независимого этического комитета на проведение исследования. В главе клинической характеристики групп четко изложены критерии включения и невключения, методология и дизайн исследования, как в общем, так и в группах наблюдения. Все используемые методики обследования пациентов являются современными и достаточными для получения необходимой информации. Использование протеомного анализа сыворотки крови позволяет судить о высоком уровне проведенной работы. Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью современных методов и применением прикладных программ для получения статистически достоверных данных. Глубокий анализ литературных данных и сопоставление с полученными результатами исследования позволили автору представить обоснованные выводы, соответствующие поставленным целям и задачам диссертационного исследования. Диссертационная работа Семерник О.Е. является научно обоснованной, достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации не вызывает сомнений.

Личный вклад автора

Диссертационная работа Семерник О.Е. представляет собой самостоятельную, законченную работу. Личный вклад автора прослеживается на всех этапах разработки и написания диссертационного исследования – составление дизайна и модели исследования, формирование групп исследования, проведение статистического анализа, непосредственная работа с пациентами, глубокий анализ литературы, описание полученных результатов исследования и формирование выводов и практических рекомендаций, логично вытекающих из поставленных цели и задач.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа Семерник О.Е. соответствует специальности 14.01.08 – педиатрия. Диссертация изложена в традиционном стиле, понятным, стилистически правильным языком, состоит из 342 листов машинописного текста, включает 69 рисунков и 61 таблицу. Содержание диссертации представлено главами введения, обзора литературы, собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и заключения. Список литературы состоит из достаточного количества современных научно-исследовательских работ – 266 источников, среди которых 77 российских и 189 зарубежных.

Во введении Семерник О.Е. в доступной форме представлены сведения об актуальности проведения исследования, поставлена цель и задачи работы, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

В главе обзора литературы представлены современные данные, касающиеся области диссертации, проведен и представлен анализ необходимости проведения научного исследования и его актуальности.

В материалах и методах детально описаны клиническая характеристика групп исследования, представлены клинико-лабораторные и инструментальные способы диагностики.

Собственные результаты представлены в пяти главах, с детальным описанием полученных данных, глубоким и современным статистическим анализом. В заключении логично сформулированы и обобщены полученные данные, представлены основные модели прогнозирования степени тяжести аллергических заболеваний у детей.

Выводы диссертационного исследования конкретизированы и чётко сформулированы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования, подтверждают его результаты.

Представленные практические рекомендации могут являться клиническим инструментом в диагностике и прогнозировании степени тяжести аллергопатологии, в практике педиатра и аллерголога-иммунолога.

Представленный автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы.

По теме диссертации опубликована 51 научная работа, из них 17 статей в периодических изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 4 статьи в периодических зарубежных изданиях, а также 12 статей в журналах, индексируемых в Web of Science, Scopus. Получено 3 патента на изобретение № 2530658 от 27.06.2013 г., № 2545895 от 31.03.2014 г. и № 2706377 от 02.07.2019 г. Заявленные работы соответствуют сути диссертационного исследования.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний и возражений к представленному диссертационному исследованию Семерник О.Е. нет.

В тексте диссертации встречаются пунктуационные, стилистические и орфографические погрешности, опечатки. При этом данные замечания не влияют на общую положительную оценку работы и не снижают ее научно-практическую ценность.

Заключение

Таким образом, диссертация 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, выполненная на кафедре детских болезней №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Лебедева А.А., является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема педиатрии – разработка клинических инструментов, с помощью которых возможна оптимизация 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 учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает

присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на заседании кафедры детских болезней педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 28 июня 2021г. № 12)

Заведующий кафедрой детских болезней
педиатрического факультета ФГБОУ ВО
ВолгГМУ Минздрава России,
д.м.н. (по специальности 14.03.06 –
фармакология, клиническая фармакология)

профессор

Наталья Владимировна Малюжинская

Подпись д.м.н. Малюжинской Натальи Владимировны заверяю:

Учёный секретарь

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Заслуженный деятель науки РФ,

д.м.н., профессор



Александр Александрович Воробьев

09.07.2021.

Адрес: 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Тел.: +7 (8442) 38-50-05, E-mail: post@volgmed.ru

Тел.: +7(902) 365-02-15, E-mail: maluzginskaia@yandex.ru