

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук Пампуры
Александра Николаевича на диссертационную работу Семерник Ольги
Евгеньевны «Оптимизация диагностики и прогнозирования течения
бронхиальной астмы и атопического дерматита у детей с учетом
молекулярно-генетических взаимоотношений», представленной к защите в
диссертационный совет Д 208.067.02 при ФГБОУ ВО «Пермский
государственный медицинский университет имени академика
Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации на
соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности
14.01.08 – педиатрия**

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа О.Е. Семерник посвящена весьма актуальной для педиатрии проблеме диагностики и прогнозирования течения бронхиальной астмы и атопического дерматита у детей. Выполненными ранее в детской клинической иммунологии и аллергологии исследованиями был достигнут значительный прогресс в изучении закономерностей развития данных заболеваний у детей и подростков, была показана ведущая роль изменений в системе врожденного и адаптивного иммунитета в её патогенезе, получила подтверждение существенная значимость иммунного воспаления в ее развитии. Однако, при этом не освещены неаллергические факторы, играющие роль в формировании данных патологий, такие как фактор роста эндотелия сосудов, трансформирующий фактор роста β , металлопротеиназа 9, а также генетические предикторы, определяющие их уровень экспрессии.

Также в последние годы ведутся активные поиски биологических маркеров тяжести течения заболеваний. Исследования на уровне генома и протеома человека являются наиболее перспективными в данном отношении, т.к. расшифровка протеома очень важна для идентификации новых молекул, позволяющих не только диагностировать заболевание, но и найти причину развития патологического процесса.

Глубокое понимание механизмов патогенеза атопического дерматита и бронхиальной астмы, разработка современных комплексных методов прогнозирования ее течения могут дать новую актуальную информацию для

разработки современных стратегий профилактики и терапии данных заболеваний.

Сказанное позволяет отметить большую актуальность диссертационной работы О.Е. Семерник, поставившей целью осуществить оптимизацию методов диагностики и прогнозирования течения бронхиальной астмы и атопического дерматита у детей путем использования методов молекулярно-генетического анализа.

Научная новизна и достоверность исследования

Автором впервые показана высокая значимость фактора роста эндотелия сосудов и трансформирующего фактора роста β_1 в оценке степени тяжести течения бронхиальной астмы у детей, а также роль данных факторов в ремоделировании тканей при аллергических заболеваниях. При этом впервые установлены генетические особенности их наследования при бронхиальной астме, атопическом дерматите и их сочетании. Показано, что у детей, являющихся носителями *ArgArg*-генотипа по полиморфизму *Arg25Pro* гена *TGF β_1* , значительно повышен риск развития БА и сочетания БА и АД, а у носителей аллельного *A/A*-варианта полиморфизма *-8202A>G* гена *MMP9* повышен риск развития АД более чем в 7,55 раза. Кроме того изучены особенности межгенного взаимодействия, предрасполагающие к формированию данных заболеваний.

Впервые исследованы особенности протеомного профиля сыворотки крови больных с БА, АД и сочетанием данных нозологий, позволившие определить изменения, происходящие в организме ребенка с данными видами патологии на молекулярном уровне.

Результаты клинико-лабораторного, протеомного и генетических исследований позволили определить факторы риска развития тяжелого течения БА и АД у детей и разработать целый ряд программ прогнозирования течения данных заболеваний, что значительно расширяет диагностические возможности.

Работа выполнена на достаточном количестве клинического материала (627 больных с аллергопатологией (213 детей, страдающих БА, 209 детей с

установленным диагнозом АД и 205 человек с сочетанным вариантом аллергических заболеваний БА и АД). Применяемые в работе клиничко-anamнестический и лабораторно-инструментальный методы информативны, адекватны цели и задачам. Автором использован широкий спектр современных методов математической обработки и медико-биологической статистики, статистический анализ проведен корректно. Все перечисленное позволяет считать полученные результаты достоверными.

Практическая ценность и значимость полученных автором результатов

Полученные в результате данного исследования молекулярно-генетические данные позволили разработать модели прогнозирования течения бронхиальной астмы, атопического дерматита и их сочетаний у детей, что позволило индивидуализировать подходы не только к диагностике, но и к лечению данных пациентов.

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.

Полученные данные расширяют современные представления об особенностях протеома детей с различными видами аллергической патологии, о роли биологических маркеров в формировании тяжелого течения аллергических болезней.

Основные научные положения диссертации используются в образовательном процессе кафедры детских болезней № 2 Ростовского государственного медицинского университета, 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).

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

Работа написана по общему плану и состоит из введения, обзора литературы, раздела диссертации, в котором представлены результаты собственных исследований, заключения и выводов. В конце диссертации представлен список литературы по изучаемой проблеме.

В обзоре литературы освещено современное состояние проблемы бронхиальной астмы и атопического дерматита в детском возрасте, с подробным описанием факторов роста и металлопротеиназ, а также их роли в патогенезе аллергических заболеваний, представлена информация о современных возможностях протеомного анализа сыворотки крови. Обзор литературы написан хорошо, с большим знанием отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме.

В главе II диссертации представлены материалы и методы исследования. Для выполнения поставленных задач автором использован комплекс современных методов исследований, включающий анализ клинико-anamnestических данных, лабораторных методов диагностики, а также математические методы для статистической обработки материала. Следует отметить большой объем выполненных диссертантом научных исследований и тщательность, с которой проведена им клиническая обработка материала.

В главе III диссертации О.Е. Семерник представлен подробный анализ клинико-anamnestических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований детей с бронхиальной астмой, атопическим дерматитом и пациентов с сочетанной аллергической патологией. На основании полученных результатов автором определены наиболее значимые факторы

риска тяжелого течения данных заболеваний, а также разработаны программы прогнозирования их течения.

В главе IV диссертации О.Е. Семерник приводятся данные исследования содержания факторов роста и металлопротеиназы 9 в сыворотке крови детей с бронхиальной астмой, атопическим дерматитом и их сочетанием, а также контрольной группы. Показана их патогенетическая значимость, а также автором акцентируется роль данных факторов в ремоделировании тканей при хроническом аллергическом воспалении.

В главе V представлены результаты исследований полиморфных локусов генов изучаемых факторов роста (-634G > C гена *VEGFA*, Arg25Pro гена *TGFβ₁*, 2073A > T гена *EGFR*) и некоторых матриксных металлопротеиназ (-8202A > G гена *MMP9*, 320A > C гена *MMP20*, 837T > C гена *MMP20*). При этом показана роль не только отдельных полиморфных вариантов, но и с помощью современных методов статистической обработки разработаны модели межгенного взаимодействия, позволяющие не только определить вклад отдельных полиморфизмов, но и различных комбинаций в формировании различных нозологий.

В главе VI диссертантом изложены материалы, в которых представлены модели прогнозирования течения аллергических заболеваний у детей. Представлены программы, позволяющие прогнозировать неконтролируемое и тяжелое течение бронхиальной астмы у детей, страдающих атопическим дерматитом. Стоит отметить, что для облегчения работы специалистов автором также разработаны компьютерные программы, позволяющие автоматически после внесения данных больного рассчитать величину риска и определить дальнейший прогноз течения заболевания. Это очень важно, поскольку позволяет индивидуализировать подход к терапии каждого ребенка и вовремя скорректировать или подобрать терапию.

В главе VII О.Е. Семерник представлены данные исследования протеомного профиля сыворотки крови детей, страдающих бронхиальной астмой, атопическим дерматитом и их сочетанием. Данный метод диагностики является новым и достаточно перспективным в аллергологии и иммунологии.

В заключительном разделе диссертации автор подытоживает основные её положения. Диссертация написана хорошим литературным языком, читается с интересом. Автореферат полностью отражает содержание работы.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проводилось планирование и организация исследования, анализ первичной медицинской документации, клинико-лабораторное обследование в динамике, математическое моделирование и анализ полученных данных, статистическая обработка материалов исследования, формулирование научных положений работы, выводов, практических рекомендаций, внедрение результатов исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования Семерник О.Е. могут быть использованы в работе кафедр педиатрии и аллергологии и иммунологии, а также в деятельности педиатрических и аллергологических стационаров и поликлинического звена Здравоохранения.

Замечания к работе и вопросы

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

В то же время, при анализе материалов исследования возникло несколько вопросов, ответ на которые могут быть получены в ходе дискуссии на защите диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Семерник Ольги Евгеньевны «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 – 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 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.

Совместных работ с автором не имею. Не являюсь членом экспертного совета ВАК.

Официальный оппонент:

заведующий отделом аллергологии
и клинической иммунологии ОСП

«НИКИ Педиатрии им. Академика

Ю.Е. Вельтищева

ФГАОУ ВО РНИМУ

им.Н.И. Пирогова МЗ РФ,

д.м.н.

Пампура Александр Николаевич

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Пампура Александр Николаевич

Подпись д.м.н. А.Н. Пампуры, заверяю

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России к.м.н., доцент Демина О.Ю.

« 03 » *Сентября*

2021 г.

125412, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2. Тел.: +7(945) 484-02-92, email: niki@pedklin.ru, адрес сайта организации: <http://www.pedklin.ru>