



**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ
И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение
высшего образования
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени В.И. Вернадского»
(ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»)
проспект Академика Вернадского, 4
г. Симферополь, 295007
Тел.: +7(3652) 54-50-36
E-mail: cfuv@crimeaedu.ru
<http://cfuv.ru>**

№ _____

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

**Проректор
по научной деятельности
Федерального государственного
автономного образовательного
учреждения высшего
образования "Крымский
Федеральный университет имени
В.И. Вернадского»**

Н.В. Любомирский

«23» марта 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

ФГАОУ «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
о научно-практической ценности диссертации Супрун Евгения Николаевича
«Иммуногенетические особенности неконтролируемого течения бронхиальной
астмы у детей», на соискание учёной степени доктора медицинских наук по
специальностям 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки) и
3.1.29. Пульмонология.

Актуальность темы выполненной работы

В диссертации Супрун Евгения Николаевича освещены актуальные вопросы неконтролируемого течения бронхиальной астмы (БА) у детей, связывающие проблемы некоторых патофизиологических механизмов на основе современных иммуногенетических подходов и клинико-диагностических аспектов пульмонологии. Проведенные в этом направлении исследования отечественных и зарубежных авторов, представленных в том числе и в данной работе, направлены преимущественно на изучение атопического воспаления и гиперреактивность бронхов, диагностики с использованием современных методов, базисной терапии. Следует отметить, что БА по-прежнему относится к числу наиболее

распространенных хронических заболеваний лёгких у детей как в мировой медицинской практике, так и на уровне Российской Федерации и отдельных ее регионов. В настоящее время большинство пациентов с БА получает базисную терапию согласно клиническим рекомендациям РФ, основным методом оценки ее эффективности является мониторинг контролируемости течения заболевания. Достигнутые успехи в связи с разработанными и постоянно обновляющимися стандартами диагностики и лечения привели к снижению смертности и уменьшению числ тяжелых форм при данной патологии, но полного и частичного контроля заболевания достигают только 40-70% пациентов. В связи с этим БА остаётся серьезной социальной и экономической проблемой здравоохранения и общества в целом.

При исследованиях методом сплошного опроса International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) по астмоподобным симптомам на ранних этапах формирования БА, проведенных в разных странах, популяциях, регионах, свидетельствуют о влиянии на развитие патологии как совокупности генотипов, так и экологических особенностей районов проживания. Следовательно, изучение более широкого спектра этиопатогенетических факторов экзо- и эндогенного характера, выявление патогенетически значимых биомаркеров позволит обосновать необходимость дополнительной диагностики и коррекции выявленных нарушений, выработать дополнительные показания для комплексного лечения и контроля при БА, тем самым улучшить состояние здоровья детей и качество их жизни. Не в полной мере разработаны критерии эффективности лечения при данном заболевании и принципы прогнозирования развития патологии у детей с позиций клинικο-диагностической информативности показателей различных звеньев иммунной системы, включая гены-предикторы.

В связи с представленной актуальностью, автором была определена цель исследований: комплексный анализ иммуногенетических особенностей и патогенетических механизмов атопического воспаления, выявление влияющих на него факторов и их взаимодействий; разработка нейросетевых моделей прогнозирования неконтролируемого течения бронхиальной астмы и оптимизация методов коррекции у детей и, соответственно, сформулировано 7 задач,

направленных на:

- оценку частоты встречаемости астмоподобных симптомов и неастмоподобных признаков атопии с использованием опросника международной программы ISAAC, а также заболеваемости БА по обращаемости у детей Хабаровского края;
- выявление генетических паттернов, характерных для детей, страдающих БА, и их взаимосвязь со степенью контроля и тяжестью заболевания;
- изучение патогенетических механизмов реализации выявленных врожденных особенностей в сигнальных сетях, регуляторном и эффекторном звеньях иммунитета у детей с БА в зависимости от степени контроля заболевания;
- определение неспецифических факторов и клеточно-молекулярных особенностей (баланс эссенциальных и условно токсических элементов, состояние клеточных мембран, уровень содержания витамина Д), их влияние на течение атопического воспаления у детей, страдающих БА, и воздействие на контролируемость заболевания;
- выявление модифицирующих воздействий региональных экзогенных факторов: экологических, спектра сенсibilизации и активизации персистирующих вирусов группы герпеса (ВЭБ и герпес человека 6 типа) на механизмы атопического воспаления и его клиническую манифестацию у детей с БА;
- научное обоснование дополнительного применения у детей с БА, получающих стандартную базисную терапию, функционального продукта питания на основе дальневосточных бурых водорослей;
- разработку комплексной методики прогнозирования уровней контроля течения БА у детей.

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

Научная новизна состоит в впервые проведенном сравнительном анализе распространенности астмоподобных симптомов среди детей городской и сельской местности Хабаровского края, как раннего клинического маркера формирования БА. Выявленные эндо- и экзогенные факторы впервые представлены комплексом особенностей у детей с неконтролируемым течением

заболевания: генетические паттерны полиморфизмов генов TLR (2, 4, 9), IL (6, 10), TNF α , системы детоксикации (GSTT, GSTM, GSTP) и их реализация в различных звеньях иммунитета (регуляторном, эффекторном, гуморальном, фагоцитарном). Показана роль энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток крови и состоянии мембран на модели эритроцитов, в клинических проявлениях и обоснованности корректирующих мероприятий. Впервые выявлено воздействие активизации вируса Эпштейна-Барр, герпеса человека 6 типа и дефицита витамина D на объем терапии, необходимый для достижения контроля над БА у детей. Установлен основной региональный фактор неконтролируемости БА в детском возрасте (влияние сенсибилизация к пыльце сорных трав и спорам грибов, а именно *Aspergillus niger* при повышении влажности). На основе полученных результатов генетических и иммунологических исследований разработаны методы прогнозирования риска неконтролируемого течения БА у детей в виде 3-х программ.

Продemonстрированные автором данные раскрывают некоторые новые патофизиологические особенности формирования неконтролируемого течения бронхиальной астмы и открывают возможности для совершенствования диагностики и клинической тактики у детей с заболеваниями пульмонологического профиля.

Теоретическая и практическая значимость, полученных автором диссертации результатов.

С позиций теоретической значимости автору удалось получить и расширить новые фундаментальные данные о закономерностях некоторых воспалительных процессов при неконтролируемой БА у детей, которые в итоге позволили внести существенные дополнения в концептуальную модель иммунопатогенеза заболевания. Это представлено особенностями генетических паттернов предрасположенности некоторых полиморфизмов генов толл-подобных рецепторов и сигнальных молекул иммунной системы, механизмами их реализации в интерлейкиновой сети и, собственно, в иммунном ответе, функциональном состоянии клеток крови и клинической картине, с учетом влияния климата, уровня витамина D и активизации вирусов группы герпеса.

Практическая значимость диссертационной работы достаточно велика. Она заключается во-первых, в необходимости ежегодного выявления астмоподобных симптомов с использованием опросника международной программы ISAAC на ранних этапах заболевания; во-вторых, в своевременном прогнозировании неконтролируемого течения БА, разработанном на основе полученных данных нейросетевых моделей, представленном комплексом 3-х электронных программ (генотипирование, показатели клеточного и гуморального иммунитета); в третьих, для дополнительной оценки вероятности развития неконтролируемого течения БА проведение исследования уровня витамина Д и наличия ДНК вирусов группы герпеса методом ПЦР в мазках из ротоглотки; в четвертых, предложена не только научно обоснованная схема коррекции выявленных нарушений путем дополнительного применения функционального продукта питания на основе бурых водорослей, но и дана комплексная (клинико-лабораторная) оценка эффективности.

Разработанный алгоритм определения групп риска развития и неконтролируемого течения БА у детей, их наблюдения в динамике представлен как итоговый результат работы для практических врачей.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность результатов исследования определяется тщательностью подбора включения и исключения больных, наличием групп сравнения, использованием современных методов исследования, корректной современной статистической обработкой полученных результатов. Основные материалы диссертационной работы неоднократно докладывались на международных (Европейского респираторного общества) и отечественных конгрессах с международным участием и других форумах врачей.

Публикация результатов исследования

По материалам исследования опубликовано 46 научных работы в открытой печати, в которых исчерпывающе отражены основные положения диссертации. Из них 18 статей в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 19 в журналах, индексируемых в Scopus и WoS, получено 4

свидетельства о государственной регистрации электронных баз данных, 2 патента РФ на изобретения, 3 программы для ЭВМ.

Личный вклад автора

Автором подробно описаны все принципы формирования исследования и разделы работы, что позволяет судить о личном вкладе на этапе планирования, подбора пациентов, формировании групп исследования, клинического обследования и интерпретации лабораторных данных, проспективном этапе мониторинга эффективности дополнительной терапии. Полученные результаты подробно описаны, проанализированы автором, приведены суждения, связь с данными современной научной медицинской литературы, формулирование выводов и практических рекомендаций, логично связанных с целью и задачами исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты и выводы диссертационной работы целесообразно использовать в научно-исследовательской работе, в лечебном процессе профильных лечебно-профилактических учреждений, а также при обучении студентов профильных специальностей.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 247 страницах и состоит из введения, обзора литературы, характеристики методов исследования, 8 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 275 источников, из них 65 работ отечественных и 210 зарубежных авторов; иллюстрирована 59 таблицами и 67 рисунками.

Во введении автор убедительно обосновывает актуальность темы диссертационной работы. Цель и задачи исследования четко сформулированы, показаны научная и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы отражает актуальность и состояние изучаемой проблемы, а также свидетельствует о хорошем знании современной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации.

В главе «Материалы и методы исследования» представлены результаты анкетирования 696 детей, клинико-лабораторного обследования 538 больных БА, из них углубленно (включая генетическое) лабораторного обследования 167 пациентов с разной степенью контроля БА; подробно описаны применяемые социологические, климатические, клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования, а также методы статистической обработки данных.

В третьей главе представлены результаты опроса подростков Хабаровского края с помощью стандартизированного опросника ISAAC о наличии астмоподобных симптомов и иных симптомов атопии. Показана их встречаемость, намного превосходящая распространённость БА по обращаемости, выявлено, что частота астмоподобных симптомов в Хабаровском крае является самой высокой среди Российских регионов, где проводился подобный опрос. Проанализированы иные симптомы, указывающие на наличие атопических заболеваний.

Четвертая глава посвящена описанию выявленных автором генетических паттернов, объединяющих полиморфизмы сигнальных молекул иммунной системы при неконтролируемом течении бронхиальной астмы и способам их клинической реализации в регуляторных сетях и эффекторном звене иммунной системы. Показаны различные пути реализации для каждого значимого генетического полиморфизма и их взаимное влияние.

В пятой главе оцениваются показатели интерлейкинового статуса и стандартной иммунограммы в группах контролируемого и неконтролируемого течения БА, продемонстрированы различия изучаемых маркеров, характерных для каждой из этих групп.

В шестой главе показаны результаты системного анализа влияния разнообразных экзо- и эндогенных факторов, модифицирующих течение атопического воспаления при БА.

В седьмой главе проведено виртуальное моделирование изучаемых процессов с использованием нейросетевых методик, результатом чего стала разработка программ для ЭВМ, позволяющих с высокой вероятностью (более 80%) прогнозировать неконтролируемое течение БА.

В восьмой главе обосновано применение и дана оценка клинико-лабораторной эффективности функционального продукта питания на основе бурых водорослей в комплексной терапии у детей с бронхиальной астмой, рекомендована схема его использования.

В заключении проводится анализ полученных результатов исследования, их сопоставление и сравнение с имеющимися литературными данными, что позволило четко сформулировать выводы диссертационной работы, которые полностью соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации обосновывают необходимость оценки эндогенных и экзогенных факторов и возможность прогнозирования контроля БА, а также коррекции некоторых из этих факторов.

В автореферате изложено основное содержание диссертационной работы и приведены основные полученные результаты.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению рецензируемой диссертационной работы нет, но хотелось бы получить ответы автора на вопросы, возникшие в процессе рецензирования:

1. Автором показано, что встречаемость астмоподобных симптомов у подростков Хабаровского края является одной из самых высоких среди регионов Российской Федерации. Какие факторы, на взгляд автора, преобладают в распространенности данной патологии; наличие большего количества аллергенов по сравнению с другими регионами или генетические особенности популяции детей Приамурья?
2. В качестве рекомендуемого средства для улучшения контроля над течением БА рекомендуется прием ламинарии дальневосточной гомогенизированной. Какой механизм действия препарата может приводить к снижению проявления воспаления у детей с БА?

3. Как выявленные генетические паттерны, особенности в сигнальных сетях, регуляторных и эффекторных звеньях иммунитета у детей с БА согласуются с гетерогенностью эндотипов и клинических фенотипов астмы?

Заданные автору вопросы не умаляют значения выполненной работы и носят уточняющий и дискуссионный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

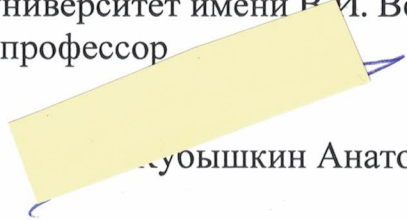
Диссертационная работа Супруна Евгения Николаевича «Иммуногенетические особенности неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей», на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки), выполненная при консультировании член-корр. РАН, доктора медицинских наук, профессора Козлова В.К. и доктора медицинских наук, директора ХФ ДНЦ ФПД НИИ ОМид Лебедько О.А., является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое научное достижение в развитии патологической физиологии и пульмонологии, которое заключается в разработке прогнозирования неконтролируемого течения бронхиальной астмы и оптимизация методов коррекции ее течения у детей на основе комплексного анализа иммуногенетических особенностей и патогенетических механизмов формирования атопического воспаления.

Таким образом, по своей актуальности, научной и практической значимости, современным методам и объему выполненных исследований диссертационная работа Супрун Евгений Николаевич полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г., 842 (с изменениями, ред. от 16.10.2024 г.) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а её автор Супрун Евгений Николаевич заслуживает

присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки) и 3.1.29. Пульмонология.

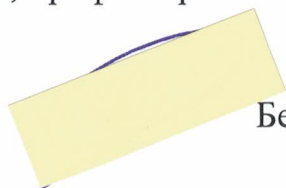
Отзыв заслушан, обсужден и утвержден на заседании кафедр общей и клинической патофизиологии и внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, протокол № 1 от 25 марта 2025 г.

Заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»,
доктор медицинских наук, профессор



Куобышкин Анатолий Владимирович

Заведующий кафедрой внутренней медицины №2
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»,
доктор медицинских наук, профессор



Белоглазов Владимир Алексеевич

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского»,
295007, Республика Крым, г. Симферополь,
проспект Академика Вернадского, 4
телефон: (3652) 554-911
E-mail: cfuv@crimeaedu.ru
WWW: <https://cfuv.ru/>

