

## ОТЗЫВ

официального оппонента академика РАН, д.м.н., профессора Черешнева Валерия Александровича на диссертационную работу Супруна Евгения Николаевича «Иммунологические особенности неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки) и 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки)

**Актуальность темы диссертационного исследования.** Диссертационная работа Супруна Е.Н. выполнена в рамках одного из направлений современной пульмонологии и посвящена комплексному анализу иммуногенетических особенностей и патогенетических механизмов атопического воспаления, а также выявлению влияющих на него факторов и их взаимодействий. Так, на сегодняшний день хорошо известно, что атопическая бронхиальная астма является многофакторным заболеванием и ее развитие зависит как от множества факторов окружающей среды, так и генетической компоненты. Генетические факторы риска развития атопической бронхиальной астмы могут влиять на фенотип заболевания и степень контроля его течения. Существенный вклад в патогенез атопической бронхиальной астмы вносят гены цитокинов, участвующие в иммунном ответе, развитии и активации воспаления дыхательных путей. Предполагается, что степень контроля заболевания является генно-опосредованным процессом и во многом зависит от наличия того или иного аллельного варианта в генах медиаторов, участвующих в патогенезе атопической бронхиальной астмы. Знания о генетических маркерах позволят прогнозировать течение атопической бронхиальной астмы у детей. С этих позиций актуальность настоящего исследования сомнений не вызывает. Так, автором изучена распространённость клинических астмоподобных симптомов атопии у детей по методике ISAAC г. Хабаровска и сельского района Хабаровского края, установлены неспецифические факторы и клеточно-молекулярные особенности, и их влияние на течение атопического воспаления у детей, страдающих бронхиальной астмой, и воздействие на контролируемость заболевания. Поэтому детальное изучение механизмов действия таких факторов весьма актуально для разных областей биологии и медицины в понимании патогенеза бронхиальной астмы.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Диссертация представляет собой законченный научно-квалификационный труд. Работа выполнена на значительном количестве клинического и экспериментального материала, достаточном для обоснования научных положений, выводов и практических рекомендаций. Автором использованы современные методы исследования,

адекватные поставленным задачам и цели. Полученные данные подвергнуты статистической обработке. Выводы аргументированы и соответствуют научным результатам.

**Достоверность и новизна полученных результатов.** В диссертационной работе Супруна Евгения Николаевича впервые выполнен комплексный анализ иммуногенетических особенностей и патогенетических механизмов атопического воспаления, выявление влияющих на него факторов и их взаимодействий. О научной новизне диссертационного исследования Евгения Николаевича свидетельствуют полученные в работе новые данные о закономерностях воспаления при неконтролируемой бронхиальной астмой у детей, которые обобщены в концептуальную модель иммунопатогенеза заболевания, что расширяет и дополняет понимание изменений при данной патологии на фундаментальном уровне; выявлены особенности генетических паттернов предрасположенности к заболеванию и его неконтролируемому течению; определены патогенетические механизмы реализации некоторых полиморфизмов генов TLR и сигнальных молекул иммунной системы в регуляторном и эффекторном звеньях иммунитета, их манифестации в клинических проявлениях и курябельности бронхиальной астмы; показана модификация атопического воспаления под влиянием климата и активизации вирусов группы герпеса (вирус Эпштейна-Барр и вирус герпеса человека 6 типа) в слизистой оболочке верхних дыхательных путей. Кроме того, автором дана оценка частоты встречаемости астмоподобных симптомов и неастмоподобных признаков атопии у подростков Хабаровского края, выполненное с использованием опросника международной программы ISAAC, которая кратно превышает заболеваемость бронхиальной астмы по обращаемости и является одной из самых высоких среди регионов России, где проводилось исследование данным методом. Следует отметить, что из доступной литературы весьма близкие исследования уже были проведены в других регионах России и зарубежья. Так, в одном из исследований была показана ассоциация более ста генов с предрасположенностью к развитию астмы (Ober C. et al., 2006). В конце 2005 было показано, что 25 генов ассоциируются с астмой в шести и более популяциях. К ним относятся, например, гены интерлейкинов 4, 10, 13; фактора некроза опухолей и другие. Многие из них кодируют белки иммунной системы или модулируют воспаление. Однако даже для этих генов результаты исследований не имеют достаточной воспроизводимости среди всех исследованных популяций. Это указывает на то, что данные гены не ассоциированы с развитием астмы при всех условиях. Существует гипотеза, что астма – несколько различных заболеваний, и разные гены играют роль в разных типах. Например, было показано, что одно из генетических различий (однонуклеотидный полиморфизм 17q21) ассоциировано с развитием астмы в детстве (Bouzigon E. et al., 2008). Одновременно, установлено, что полиморфизм Asp299Gly гена TLR4 связан с риском развития атопической

бронхиальной астмы (Şahin, F., Yıldız, P., Kuskucu, A. et al., 2014) Влияние полиморфизмов генов CD14 и TLR4 на фенотипы астмы у взрослых турецких пациентов с астмой: генетическое исследование (BMC Pulm Med 14, 20 (2014); Руденко К.А., 2014). В работе томских ученых, много лет изучающих патогенетику астмы, установлена ассоциация полиморфного варианта гена TNFA (rs1800629) с развитием астмы: генотип AA чаще регистрировали в группе больных по сравнению с контрольной группой (Жалсанова и др., 2020). Результаты этих и ряда других исследовательских работ указывают на необходимость анализа, в зависимости от этнодемографических особенностей. Только в этом случае полученные маркеры характера течения бронхиальной астмы можно использовать в качестве прогностических. С этих позиций, исследования по выявлению регионального фактора (Хабаровский край) бронхиальной астмы, вполне оправдано. Некоторые исследователи выделяют не только генетические маркеры риска развития заболевания либо его формы, но и протективные маркеры, что представляется более целесообразным.

Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, определяется достаточным объемом иммунологических, иммуногенетических, климатологических, а также медико-социологических методов исследования. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации основаны на достаточном экспериментальном материале. Работа выполнена на достаточном методическом уровне; эксперименты были тщательно спланированы и соответствовали современным подходам к проведению подобного рода исследований, что послужило основой получения убедительных и адекватных результатов. Объем исследований достаточен для статистической обработки полученных данных с помощью широко используемых в экспериментальных исследованиях методов статистики.

#### **Значимость для науки и практики результатов диссертационного исследования.**

В теоретическом плане работа дополняет и расширяет существующие представления о роли и закономерностях воспаления при неконтролируемой бронхиальной астмы у детей, которые обобщены в концептуальную модель иммунопатогенеза заболевания, что расширяет и дополняет понимание изменений при данной патологии на фундаментальном уровне; выявлены особенности генетических паттернов предрасположенности к заболеванию и его неконтролируемому течению; определены патогенетические механизмы реализации некоторых полиморфизмов генов TLR и сигнальных молекул иммунной системы в регуляторном и эффекторном звеньях иммунитета, их манифестации в клинических проявлениях и курбельности бронхиальной астмы; показана модификация атопического воспаления под влиянием климата и активизации вирусов группы герпеса (вирус Эпштейна-

Барра и вирус герпеса человека 6 типа) в слизистой оболочке верхних дыхательных путей.

В практическом плане понимание закономерностей воспаления при неконтролируемой бронхиальной астмы позволит сфокусировать внимание практикующих специалистов на патогенетических основах данной нозологии и персонифицировать подходы к диагностике и терапии заболевания.

Результаты проведенных исследований могут предоставлять возможность и необходимость индивидуализации ведения каждого больного с диагнозом бронхиальная астма.

Полученные данные необходимо учитывать при неконтролируемой бронхиальной астмы, что позволит сфокусировать внимание практикующих специалистов на патогенетических основах данной нозологии и персонифицировать подходы к диагностике и терапии заболевания. Результаты проведенных исследований могут предоставлять возможность и необходимость индивидуализации ведения каждого больного с диагнозом бронхиальная астма.

Результаты работы внедрены и используются в работе клиники ХФ ДНЦ ФПД - НИИ Омид г. Хабаровска и включены в лекции и практические занятия на кафедре госпитальной и факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней ДВГМУ для студентов педиатрического факультета, факультета фармации и биомедицины, института непрерывного профессионального образования и аккредитации.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 46 научных работ, из которых 18 статей в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендуемых ВАК 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.

**Оценка содержания работы.** Диссертация изложена на 247 листах машинописного текста, состоит из введения, восьми глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращение и списка литературы. Работа иллюстрирована 59 таблицами и 67 рисунками. Список литературы включает в себя 276 источников, из которых 65 отечественных и 211 зарубежных авторов.

Во «Введении» автор уделяет внимание формулированию проблемы исследования, обоснованию выбора темы, цели исследования, задач для ее реализации и положений, выносимых на защиту. В Главе 1 соискатель затрагивает вопросы распространенности, иммуногенетических характеристик бронхиальной астмы, а также вероятные методы коррекции с оценкой клинико-иммунологических эффектов бурых водорослей.

В главе “Материал и методы исследования” описаны методики, использованные при выполнении поставленных задач. Автор применил достаточно современный набор иммунологических, иммуногенетических, климатологических, а также медико-социологических методов исследования, обеспечивших получение результатов, использованы критерии статистического анализа при обработке результатов.

Результаты собственных исследований автора описаны в главах 3-8 и посвящены проведению опроса, оценке иммунного статуса, полиморфизма генов, факторов, модифицирующих течение бронхиальной астмы.

Девять выводов диссертации сформулированы и непосредственно вытекают из собственных данных автора и полностью отражают полученные результаты.

Содержание диссертационной работы соответствует теме.

Автореферат диссертации полностью отражает материалы диссертационной работы.

#### **Достоинства и недостатки исследования.**

Имеются некоторые непринципиальные *вопросы и замечания*, которые носят дискуссионный характер и не снижают научно-практическую ценность диссертационной работы.

Так, следует уточнить название темы диссертационной работы, которое целесообразно дополнить с указанием энтодемографического фактора – «в Хабаровском крае».

Утверждение автора о том, что критерием новизны соответствует совокупность результатов выполненных теоретических и экспериментальных исследований, должно быть существенно расширено и прежде всего, непосредственно и прежде всего относиться к течению бронхиальной астмы у детей данного конкретного региона.

Следует указать и на более мелкие недостатки. Так, в автореферате, более 10 из 46 представленных научных работ являются тезисами. Кроме того, нет достаточно полного описания табличных данных и иллюстрированного материала, что требует некоторой коррекции и дополнений; в автореферате (стр. 10) имеется указание на 277 источников литературы, а в диссертации приводится 276. Практические рекомендации в автореферате не представлены.

#### *Вопросы:*

1. Учитывая значительное количество подобных работ и в других регионах РФ, считает ли автор достаточным наличие энтодемографического фактора (Хабаровский край) для обоснования достоверности научной новизны полученных результатов?

2. Неоднозначен практический смысл вывода №6: «дефицит витамина D в 2 раза более выраженный при неконтролируемом течении БА, способствующий атопическому воспалению через 3-кратное повышение IL 5». Так, уже свыше 10 лет хорошо известна анти-IL-5 терапия при бронхиальной астме. С этих позиций, считает ли автор восполнение дефицита витамина D клинически обоснованном в терапии бронхиальной астмы?
3. Согласно выводу №9, автором «Создан комплекс электронных программ, предназначенных для прогнозирования неконтролируемого течения БА на различных этапах развития заболевания, включая донозологический, на основе проведенного анализа полученных данных (генотипирования, показателей клеточного и гуморального иммунитета) и выявленных патогенетических взаимодействий с использованием обучающихся нейросетей. Какие новые и оригинальные научно-технические решения положены в алгоритмы данных электронных программ и чем они, принципиально отличаются от уже существующих?
4. Следовало также отметить, что главное направление выполняемой работы – это проблема, касающиеся непосредственно бронхиальной астмы, а не вторичных астмоподобных симптомов. Как считает автор, соответствуют ли полученные в указанной клинике данные и подтверждают ли они установленные механизмы и эффективность их коррекции?

**Заключение.** Диссертация Супруна Евгения Николаевича «Иммунологические особенности неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки) и 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки), является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы: формирования неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей и его прогнозирования с оптимизацией методов коррекции у детей.

Диссертационная работа «Иммунологические особенности неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук (п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 г., 21.04.2016 г., 2.08.2016 г., 29.05.2017 г., 28.08.2017 г., 1.10.2018 г., 20.03.2021 г., 11.09.2021 г., 26.09.2022

