

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Шолохова Леонида Федоровича на диссертационную работу Супруна Евгения Николаевича на тему: «Иммуногенетические особенности неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.3.3.Патологическая физиология и 3.1.29. Пульмонология.

### Актуальность диссертационного исследования.

Бронхиальная астма – хроническое гетерогенное заболевание дыхательных путей с многообразием патогенетических и патофизиологических форм. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на протяжении многих лет БА занимает ведущее место в мире среди хронической патологии органов дыхательной системы неинфекционной этиологии. В последние десятилетия отмечается рост БА во всех странах, независимо от уровня их доходов и развития, что представляет собой глобальную медицинскую и социально-экономическую проблему, которая обусловлена вариабельностью тяжести и течения заболевания, её высокими показателями распространённости, заболеваемости, инвалидизации и смертности, как среди детей, так и среди взрослого населения [Global initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention 2020.].

Результаты исследований в области фундаментальной медицинской науки позволяют по-новому взглянуть на патогенетические механизмы развития и возможности контроля воспаления при бронхиальной астме. Понимание механизмов нарушения иммунного гомеостаза на молекулярном

и клеточном уровне при бронхиальной астме определяет перспективные возможности как для диагностики, так и лечения пациентов.

К области актуальных исследований по специальностям Патологическая физиология и Пульмонология относятся фундаментальные исследования, посвященные изучению патогенеза иммунозависимых аллергических заболеваний и усовершенствование методов диагностики и лечения иммунопатологических процессов. В настоящее время представляется целесообразным решение вопросов мультифакториальности патогенеза БА, комплексного исследования факторов, влияющих на ее течение, степень контроля и патогенетические механизмы их реализации. Понимание клинико-патогенетических характеристик неконтролируемого течения БА у детей предполагает важные дополнения в стандартные методики обследования и терапии, позволяя значительно улучшить прогноз течения заболевания.

Исследование Супруна Е.Н., посвященное иммуногенетическим особенностям неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей, несомненно актуально и представляет новые возможности для прогнозирования неконтролируемого течения БА у детей и подбора иммулотропной коррекции.

В связи с этим, разработка информативных методов ранней диагностики и прогнозирования неконтролируемого течения БА у детей на основании выявления ведущих модифицирующих факторов риска, а также определение патогенетических подходов к терапии является актуальным, своевременным и определяет научную и практическую значимость диссертационной работы Е. Н. Супруна.

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

Достоверность полученных результатов, научная обоснованность выводов и практических рекомендаций определяется грамотным дизайном

научной работы, достаточным объемом клинического материала и однородностью изучаемых групп пациентов. Цель исследования и определенные для ее решения задачи полностью соответствуют теме исследования и отражают ее основное содержание. Сбор данных, их статистическая обработка и анализ выполнены с применением современных методов. Полученные результаты проанализированы в сопоставлении с данными современных исследований отечественных и зарубежных авторов. Все перечисленное дает полное основание признать обоснованными научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации.

**Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Автором, с использованием опросника международной программы ISAAC, впервые оценена частота встречаемости астмоподобных симптомов и неастмоподобных признаков атопии у подростков Хабаровского края.

Диссертантом изучена и впервые предложена патогенетическая концепция реализации выявленных полиморфизмов генов Toll-подобных рецепторов и интерлейкинов в сети сигнальных молекул иммунной системы, регуляторном и эффекторном звеньях иммунитета, а также показана их манифестация в клинических проявлениях заболевания (степень тяжести) и достижении контроля над ним (степень контроля).

Впервые показаны особенности изменений мембранного потенциала митохондрий различных популяций иммунокомпетентных клеток крови у детей, страдающих БА, в том числе при неконтролируемом течении. Продемонстрированы изменения клеточных мембран на модели трансформации эритроцитов при БА и впервые показана их зависимость от степени тяжести и контролируемости БА у детей.

Впервые продемонстрировано влияние некоторых полиморфизмов генов Toll-подобных рецепторов (2, 4), TNF $\alpha$  и системы детоксикации (GSTP) на объём топических глюкокортикостероидов (ТГКС), необходимый

для достижения контроля над БА. Определены некоторые новые механизмы влияния дефицита витамина D на неконтролируемое течение БА и дозы ТГКС за счет повышения уровня одного из индукторов атопического воспаления - IL5 и снижения абсолютного числа и доли В-лимфоцитов. Впервые показано воздействие активизации ВЭБ, герпеса человека 6 типа на объем терапии, необходимый для достижения контроля над БА у детей.

Обосновано дополнительное применение у детей с БА, получающих стандартную базисную терапию, функционального продукта питания для детей на основе ламинарии дальневосточной гомогенизированной и впервые продемонстрирован его иммуномодулирующий эффект при БА, что подтверждено патентом на изобретение.

#### **Достоверность полученных результатов.**

Научные положения, сформулированные в диссертации Е. Н. Супруном, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. Корректно поставленные цель и задачи исследования, большой объем клинико-лабораторных, генетических исследований и применение современных методов статистической обработки результатов с помощью пакета профессиональных программ статистического анализа, подтверждают достоверность полученных результатов.

Материалы диссертации обсуждены на российских и международных научно-практических мероприятиях. Основные положения отражены в 46 публикациях, включая 19 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций. Получено 2 патента на изобретение, 3 Свидетельства о регистрации программы для ЭВМ, 4 Свидетельства о регистрации баз данных.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Результаты проведенного исследования в диссертации Супруна Е.Н. имеют как теоретическую, так и практическую значимость для развития медицинской науки в целом, патологической физиологии и пульмонологии, в частности.

Выявленные закономерности воспаления при неконтролируемой БА у детей обобщены в концептуальную модель иммунопатогенеза заболевания, что расширяет и дополняет понимание изменений при данном патологическом состоянии на фундаментальном уровне. Определены особенности течения и факторы риска неконтролируемого течения БА у детей.

Разработанные на основе полученных данных нейросетевые модели поэтапного прогнозирования уровней контроля течения БА у детей позволяют персонафицировать подходы к диагностике и терапии заболевания. Предложено дополнительное применение функционального продукта питания на основе бурых водорослей у детей с БА как иммуномодулирующего средства.

К существенным результатам работы относятся создание способа комплексной оценки энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток крови (патент на изобретение № 2766747), способа иммуномодуляции у детей при бронхиальной астме или обменных нарушениях при заболеваниях почек (патент на изобретение № 2790970), возможности прогнозирования неконтролируемого течения БА по результатам исследования нейтрофильного фагоцитоза (Свидетельство о регистрации Программы для ЭВМ № 2022682892), прогнозирования неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей на основе полиморфизмов генов сигнальных молекул иммунной системы и детоксикации (Свидетельство о регистрации Программы для ЭВМ 2022683922) и прогнозирование неконтролируемого течения БА по показателям стандартной иммунограммы (популяции лимфоцитов и уровня сывороточных иммуноглобулинов) (Свидетельство о регистрации Программы для ЭВМ 2023610132).

Результаты проведенных исследований предоставляют возможность сфокусировать внимание практикующих специалистов на патогенетических основах данной нозологии и необходимости индивидуализации ведения каждого больного с диагнозом БА.

### **Оценка структуры и содержания работы.**

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертационная работа изложена на 247 страницах машинописного текста, содержит 59 таблиц и 67 рисунков. Список литературы включает 276 источников (65 отечественных и 211 зарубежных). Работа написана хорошим литературным языком, читается с интересом. Иллюстрационный материал оформлен согласно современным требованиям, информативен, полностью отражает результаты, полученные автором. Качество оформления диссертационной работы высокое.

Во введении диссертации обоснована актуальность темы диссертации и показана степень ее разработанности; определены цель и научные задачи исследования; отражена научная новизна работы, ее теоретическая и практическая значимость; приведены методология и основные методы исследования; основные положения, выносимые на защиту; обоснована степень достоверности результатов и их апробация.

В первой главе диссертации (обзор литературы) Супруном Е.Н. проанализированы современные представления о распространенности бронхиальной астмы, иммуногенетических характеристиках данной патологии у детей, некоторых неспецифических факторах, оказывающие влияние на контроль заболевания, о месте нейронных сетей в решении прикладных задач медицинского прогнозирования; клинко-иммунологические эффекты бурых водорослей.

Вторая глава содержит описание методов исследования и общей характеристики больных. Подробно представлен дизайн работы и

обоснованы методические подходы. Дана характеристика обследованных детей с бронхиальной астмой и обосновано формирование групп. Приведены критерии включения и невключения пациентов при проведении исследования. Детально описаны социологические, клинические, лабораторные, молекулярно-генетические, инструментальные методы обследования и оборудование, которое применялось в работе.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA» для «Windows» (версия 10.0).

В третьей главе автором представлены результаты проведения стандартизированного опроса по методике Международного исследования астмы и аллергии у детей – International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) с использованием стандартного опросника в русском авторизированном переводе среди 696 детей Хабаровского края, полученные в ходе собственного исследования. Показано, что частота встречаемости астмоподобных симптомов у детей Хабаровского края кратно превышает заболеваемость БА по обращаемости, является одной из самых высоких среди регионов России, с преобладанием в сельской местности.

В четвертой главе представлено генетическое своеобразие сигнальных молекул иммунной системы при контролируемом и неконтролируемом течении бронхиальной астмы. Изучены клиничко-иммунологические проявления полиморфизмов генов Toll-подобных рецепторов и цитокинов, оценены механизмы взаимодействия полиморфизмов генов сигнальных молекул иммунной системы при контролируемой и неконтролируемой бронхиальной астме.

Пятая глава посвящена изучению показателей иммунного статуса у детей, продемонстрирована характеристика цитокиновой сети, проведен сравнительный анализ субпопуляций лимфоцитов, показана характеристика показателей нейтрофильного фагоцитоза и мембранного потенциала митохондрий иммунокомпетентных клеток крови как маркера их

функционального состояния у детей с контролируемой и неконтролируемой бронхиальной астмой. Определены некоторые патогенетические механизмы реализации выявленных полиморфизмов генов Toll-подобных рецепторов и интерлейкинов в иммунном статусе.

В шестой главе представлены значимые факторы, модифицирующие течение бронхиальной астмы, к которым автором отнесены полиморфизмы генов детоксикации, климатический температурный режим, уровень витамина Д в крови у детей как фактора контролируемости бронхиальной астмы, уровни микроэлементов, активация ВЭБ и вируса герпеса человека 6 типа, сенсibilизация конкретными респираторными аллергенами у детей. Доказано, что их наличие осложняет течение заболевания.

В седьмой главе автором подробно рассмотрены прогностическая значимость полиморфизмов генов сигнальных молекул и системы детоксикации, показателей нейтрофильного фагоцитоза, содержания лимфоцитарных популяций и уровней сывороточных иммуноглобулинов, как факторов неконтролируемого течения БА, рассчитанные с использованием нейросетевых моделей. Использование предложенных алгоритмов, позволяет определить риск неконтролируемого течения астмы у детей.

В восьмой главе проведен анализ эффективности терапии применения функционального продукта питания на основе бурых водорослей у детей с бронхиальной астмой. Показано, что дополнительное включения в комплексную терапию БА функционального продукта питания на основе ламинарии дальневосточной гомогенизированной, позволяет снизить интенсивность воспалительных процессов, улучшить показатели энергообеспеченности ИКК, снизить частоту активной репликации ВЭБ и вируса герпеса 6 типа, приводить к положительной динамике показателей контроля над БА.

В главе «**Заключение**» автор обсуждает результаты данной работы в сопоставлении с современными исследованиями отечественных и



зарубежных авторов. Обобщая полученные данные, диссертант дополнил имеющиеся представления о патогенезе БА в детском возрасте.

Наиболее фундаментальным эндогенным фактором развития БА является врожденная предрасположенность у детей к атопии, в основе которой лежат нарушения иммунного распознавания через Toll-подобные рецепторы, трансляции и интерпретации информации с помощью цитокинов. Изменения генетического контроля в виде полиморфизмов сигнальных молекул иммунитета ведут к разнообразным дисфункциям в механизмах иммунного ответа и проявляются в течении заболевания БА, клинической реализации воспаления, представлены в диссертационной работе интегральными диаграммами сравнительных данных клинико-патогенетических проявлений различных однонуклеотидных замен и неизменных аллелей в генах Toll-подобных рецепторов и цитокинов.

Показанные иммуногенетические паттерны представляют собой сочетания различных полиморфизмов изучаемых генов, которые диктуют разнообразие патофизиологических путей, приводящих к их интерференции и взаимному усилению или ослаблению, демонстрируют сложные взаимоотношения изучаемых звеньев иммунной системы у детей при БА.

Интегральный результат воздействия выявленных паттернов на воспаление при БА приводит к его клинической реализации в виде контролируемого либо неконтролируемого течения заболевания и находит отражение в показателях иммунного статуса, достоверно различающихся в зависимости от степени контроля.

В ходе научного исследования все поставленные задачи успешно решены. Выводы диссертации являются логичными и обоснованными, полностью соответствуют цели и задачам работы, отражают основные ее положения. Практические рекомендации могут быть использованы в клинической практике.

Автореферат отражает основное содержание диссертации. Результаты работы имеют важное научное и практическое значение для патологической физиологии и пульмонологии.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы Супруна Е.Н. нет.

Тем не менее, отмечая высокий уровень выполненного исследования, считаю необходимым задать уточняющие вопросы.

1. На Ваш взгляд с чем связана кратность увеличения встречаемости астмоподобных состояний у детей Хабаровского края по сравнению с другими регионами России?
2. Какие изменения клинико-иммунологических показателей могут отражать адаптивные или дизадаптивные реакции организма детей больных БА, что возможно способствует развитию контролируемого или неконтролируемого течения данного заболевания.
3. В чем заключаются новые, выявленные механизмы влияния дефицита витамина Д на патогенез неконтролируемого течения БА у детей.

### **Заключение:**

Таким образом, диссертационная работа Супруна Евгения Николаевича на тему: «Иммуногенетические особенности неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является научно-исследовательской работой, в которой автором с использованием современных диагностических подходов и применением передовых медицинских технологий решена важная проблема патологической физиологии и пульмонологии – определение иммуногенетических особенностей и патогенетических механизмов атопического воспаления, разработка нейросетевых моделей прогнозирования неконтролируемого течения бронхиальной астмы и оптимизация методов коррекции у детей, полностью отвечает требованиям пункта 9 Постановления Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., №

650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28. 08. 2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а соискатель заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.3.3.Патологическая физиология и 3.1.29. Пульмонология.

### Официальный оппонент

Шолохов Леонид Федорович,

доктор медицинских наук

(специальность 14.03.03 – Патологическая физиология (3.3.3),

профессор, заведующий лабораторией физиологии и

патологии эндокринной системы

Федерального государственного бюджетного

научного учреждения «Научный центр

проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Согласен на обработку персональных данных.

« 14 » марта 2025 г.

Подпись Шолохова Л.Ф.  
удостоверяю  
Ведущий специалист  
по персоналу  
19.03.2025г.

