

Отзыв официального оппонента

Трофименко Ирины Николаевны

на диссертационную работу Супрун Евгения Николаевича «Иммуногенетические особенности неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей», представленную к защите в объединённый совет по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук (Д 999.199.02) при ДНЦ ФПД и ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки).

Актуальность диссертационного исследования.

В настоящее время достигнуты большие успехи в терапии бронхиальной астмы, на порядок снизилась смертность от этого заболевания, реже встречаются тяжелые обострения болезни, это является результатом повсеместного внедрения стандартизированной патогенетической базисной терапии бронхиальной астмы. Однако, несмотря на достижения современной пульмонологии, полный контроль над заболеванием, даже при подтвержденной компетентности лечения, достигается лишь у трети пациентов, и треть находится вне контроля. В связи с этим актуальность приобретают исследования, направленные на определение причин неконтролируемого течения бронхиальной астмы, в том числе у пациентов, получающих адекватную терапию. В основе патогенеза бронхиальной астмы у детей лежит атопическое воспаление, именно на него направлена стандартная базисная терапия, однако течение этого воспаления может модифицироваться как эндогенными, так и экзогенными факторами. В качестве эндогенных факторов выступают, в первую очередь, генетические особенности, влияющие на течение воспаления как в целом, так и специфического – атопического. В качестве экзогенных факторов могут выступать факторы внешней среды во всем их

разнообразии – химические, биологические, климатические. Изучение совокупности эндо- и экзогенных факторов, влияющих на вероятность неконтролируемого течения бронхиальной астмы, позволяет прогнозировать его развитие, персонифицировать диагностику и терапию конкретного больного, разработать методы коррекции выявленных неблагоприятных факторов.

На основании вышеизложенного следует считать, что тема диссертационного исследования Е.Н Супруна, посвященная изучению иммуногенетических особенностей неконтролируемого течения бронхиальной астмы, поиску маркеров и предикторов такого течения, его прогнозирования и возможной коррекции, посвящена актуальной научной проблеме пульмонологии.

Научная новизна исследования и полученных результатов.

Предваряя анализ патогенетических механизмов неконтролируемого течения бронхиальной астмы и их клинической реализации, было проведено уточнение распространённости изучаемого заболевания в исследуемом регионе, впервые, с использованием опросника международной программы ISAAC, оценена частота встречаемости астмоподобных симптомов и неастмоподобных признаков атопии у подростков Хабаровского края, которая кратно превышает заболеваемость БА по обращаемости и является одной из самых высоких среди регионов России, где проводилось исследование данным методом.

Несомненной новизной отличается создание эвристической модели влияния структурированного автором комплекса эндогенных и экзогенных факторов на развитие неконтролируемого течения БА. Методология системного анализа, положенная в основу работы, позволила получить ряд принципиально новых результатов.

Выявлены генетические паттерны, и впервые определены их особенности у детей с неконтролируемым течением заболевания: сочетания некоторых

полиморфизмов генов TLR (2, 4, 9), IL (6, 10, TNF α), системы детоксикации (GSTT, GSTM, GSTP).

Изучена и впервые предложена патогенетическая концепция реализации выявленных полиморфизмов генов Toll-подобных рецепторов 2, 4, 9 и интерлейкинов 4, 6, 10, 12b, TNF α в сети сигнальных молекул иммунной системы (уровень IL 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 18, TNF α), регуляторном и эффекторном звеньях иммунитета (субпопуляции лимфоцитов CD3+, CD8+, CD4+, CD16+, CD19+, показатели фагоцитоза, Ig A, M, G, E), а также показана их манифестация в клинических проявлениях заболевания (степень тяжести) и достижении контроля над ним (степень контроля).

Впервые продемонстрировано влияние некоторых полиморфизмов генов Toll-подобных рецепторов (2, 4), TNF α и системы детоксикации (GSTP) на объём топических глюкокортикостероидов (ТГКС), необходимый для достижения контроля над БА.

Впервые показаны особенности изменений энергообеспеченности (мембранного потенциала митохондрий) различных популяций иммунокомпетентных клеток крови (моно-, лимфо-, гранулоцитов) 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.

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 выявлен региональный фактор неконтролируемости БА в детском возрасте: влияние сенсibilизации к пыльце сорных трав и спорам грибов, а именно *Aspergillus niger* (при повышении влажности вследствие наводнения) в условиях Приамурья.

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.

С учетом исследованных взаимодействий генетических и неспецифических факторов в сигнальных сетях, регуляторном и эффекторном звеньях иммунитета впервые разработана нейросетевая модель прогнозирования риска неконтролируемого течения БА у детей на различных этапах развития заболевания, включая донозологический. На её основе разработаны три программы ЭВМ.

Научная значимость и практическое использование результатов.

Автором детально и системно проанализировано влияние комплекса эндогенных и экзогенных факторов формирования неконтролируемого течения БА, которые обобщены в концептуальную модель иммунопатогенеза заболевания, что расширяет и дополняет понимание изменений при данной патологии на фундаментальном уровне. Значительную научную значимость представляет обнаружение 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 БА. 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.

Практическая значимость результатов исследования определяется доказанной возможностью разработанных математических моделей прогнозировать развитие неконтролируемого течения БА. 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.

Оценка структуры и содержания диссертации. Оформление диссертации соответствует требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011. Работа 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.

Введение содержит описание актуальности, научной новизны и практическая значимости диссертационного исследования. Формулировки цели и задач исследования отличаются конкретностью. Основные положения, выносимые на защиту, соответствуют сформулированным задачам.

В главе, посвященной обзору литературы по исследуемой проблеме, приведены современные представления по проблеме неконтролируемого течения БА. Четко выделены разделы, отражающие распространённость БА в мире и регионах нашей страны, особенности течения атопического воспаления при БА и его модификация под влиянием ряда эндо- и экзогенных факторов, возможности использования нейросетей в медицинском прогнозировании, иммуномодулирующие свойства веществ, содержащихся в бурых дальневосточных водорослях. Обзор опирается на литературные данные последних лет и содержит критический анализ результатов проведенных в мире исследований.

Во 2 главе изложена достаточно полная клиническая характеристика обследованного контингента, подробно описаны методы исследования. Первичные материалы отражены в зарегистрированной электронной базе данных. Методы исследования, использованные автором, адекватны

поставленным задачам. Применены валидизированные опросники по оценке распространённости астмоподобных симптомов, использованы современные лабораторные методы определения исследуемых показателей. Полученные результаты следует считать достоверными, поскольку обследованы репрезентативные группы больных БА, материалы обработаны современными методами вариационной статистики с использованием параметрических и непараметрических методов в зависимости от характеристик групп, а также нейросетевые методы прогнозирования. Личный вклад диссертанта в решение научной проблемы следует признать максимальным. Достоверность полученных результатов определяет объективность выводов диссертационного исследования.

В 3 главе приведены результаты скринингового опроса, выявляющего распространённость астмоподобных симптомов в Хабаровском крае, впервые, с использованием опросника международной программы ISAAC, оценена частота встречаемости астмоподобных симптомов и неастмоподобных признаков атопии у подростков Хабаровского края, в результате сравнительного анализа с данными литературы обнаружено что онакратно превышает заболеваемость БА по обращаемости и является одной из самых высоких среди регионов России, где проводилось исследование данным методом.

В 4 главе освещены результаты исследования генетических особенностей системы сигнальных молекул иммунитета как эндогенного фактора неконтролируемого течения БА. Выявлены генетические паттерны и впервые определены их особенности у детей с неконтролируемым течением заболевания, предложена патогенетическая концепция реализации выявленных полиморфизмов генов Toll-подобных рецепторов и интерлейкинов в сети сигнальных молекул иммунной системы, регуляторном и эффекторном звеньях иммунитета, показана их манифестация в клинических проявлениях заболевания (степень тяжести) и достижении контроля над ним (степень

контроля), продемонстрировано влияние некоторых полиморфизмов генов Toll-подобных рецепторов (2, 4), TNF α на объём топических глюкокортикостероидов, необходимый для достижения контроля над БА.

В 5 главе проанализированы различия в иммунном статусе при контролируемо и неконтролируемой БА, обнаружены соотношения субпопуляций лимфоцитов, характерные для неконтролируемого течения БА в детском возрасте, выявлены особенности гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета. У всех детей с БА выявлены нарушения энергообеспеченности ИКК в виде низкого процента лимфоцитов с нормальным МПМ, при неконтролируемом течении заболевания определена митохондриальная недостаточность всех трех пулов клеток (моно-, лимфо- и гранулоцитов).

В 6 главе изучено и оценено влияние неспецифических эндо и экзогенных факторов на неконтролируемое течение БА. Продемонстрировано влияние некоторых полиморфизмов генов и системы детоксикации (GSTP) на объём ТГКС, необходимый для достижения контроля над БА, изучены изменения клеточных мембран на модели трансформации эритроцитов при БА и показана их зависимость от степени тяжести и контролируемости БА у детей, определены новые механизмы влияния дефицита витамина D на неконтролируемое течение БА и дозы ТГКС, показано воздействие активизации ВЭБ, герпеса человека 6 типа на объём терапии, необходимый для достижения контроля над БА у детей, выявлен региональный фактор неконтролируемости БА в детском возрасте: влияние сенсibilизации к пыльце сорных трав и спорам грибов, а именно *Aspergillus niger* (при повышении влажности в следствии наводнения) в условиях Приамурья.

В 7 главе разработана модель нейросетевого прогнозирования неконтролируемого течения БА с учетом исследованных взаимодействий генетических и неспецифических факторов в сигнальных сетях, регуляторном и

эффекторном звеньях иммунитета на различных этапах развития заболевания, включая донозологический.

В 8 главе обосновано дополнительное применение у детей с БА, получающих стандартную базисную терапию, функционального продукта питания для детей на основе ламинарии дальневосточной гомогенизированной и продемонстрирован его иммуномодулирующий эффект при БА.

В заключении автор обосновывает концептуальную схему патогенеза БА и ее неконтролируемого течения, формулирует предложения по использованию выявленных особенностей генетического и иммунного статуса как биологических маркеров в построении персонализированных программ ведения больных, по возможностям прогнозирования неконтролируемого течения БА, эффективности базисной терапии, предлагает алгоритм определения групп риска развития и неконтролируемого течения БА у детей, их наблюдения.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, четко сформулированы, вытекают из представленных в диссертации результатов, соответствуя поставленной цели и задачам исследования. Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы к использованию в процессе обучения студентов медицинских специальностей, клинических ординаторов, в повышении квалификации врачей, а также в клинической практике пульмонологов и терапевтов при ведении больных БА.

Автореферат соответствует содержанию диссертации. По материалам диссертации 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.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В ходе анализа диссертации возникли вопросы к диссертанту, уточняющего, дискуссионного характера:

1) Вы показываете тесную взаимосвязь между установленным дефицитом витамина Д и неконтролируемым течением БА, при этом два ключевых биомаркера атопического воспаления ведут себя совершенно противоположно, IL4 снижается, а IL5 повышается, как Вы это можете объяснить? Уместно ли рассматривать терапию анти IL4/13 в такой ситуации у детей с неконтролируемой астмой на фоне дефицита витамина Д?

2) Инфицирование ВЭБ у взрослых может достигать 95–100%, а у детей около 60%, в связи с этим, практическая рекомендация № 2 (Для дополнительной оценки вероятности развития неконтролируемого течения БА проводить исследования уровня витамина Д и наличия ДНК вирусов группы герпеса методом ПЦР в мазках из ротоглотки) уместна только для детей?

3) Можно ли, на Ваш взгляд, в основу более тяжелой и менее контролируемой астмы в сельском районе по сравнению с пациентами в городе (соответственно все противоречия «гигиенической гипотезе») закладывать не столько проблемы с доступностью и своевременностью медицинской помощи, другими социальными факторами, а именно факт вовлеченности в отопление каждого дома, по сравнению с городом, ведь достоверные различия, именно по грибковой сенсибилизации?

Заключение. Диссертация Супрун Евгения Николаевича «Иммуногенетические особенности неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная для пульмонологии научная проблема прогнозирования неконтролируемого течения бронхиальной астмы и возможной коррекции ее развития.

Учитывая актуальность, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, следует признать диссертационную работу

соответствующей требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 (ред. от 11.09.2021), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Автор работы, Супрун Евгений Николаевич заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 3.1.29. Пульмонология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой клинической аллергологии
и пульмонологии Иркутской государственной
медицинской академии последипломного образования
– филиала федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Трофименко И.Н.

«27» февраля 2025 г.

Подпись д.м.н., доцента Трофименко И.Н. заверяю:

Подпись *Трофименко И.Н.*
ЗАВЕРЯЮ
Нач. отдела кадров

«27» 02 2025 г.

Адрес: 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный,100; тел.: +7 (3952) 46-53-26; эл. адрес: igmapo@igmapo.ru, сайт: https://igmapo.ru