

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Попова Александра Федоровича на диссертацию Бочкаревой Ларисы Сергеевны «Прогнозирование риска развития и клинических особенностей бронхиолита у детей», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни

Актуальность темы диссертации.

Острый бронхиолит, по-прежнему, является ведущей причиной детской заболеваемости и смертности, несмотря на проводимую иммунопрофилактику РС-вирусной инфекции, как наиболее частой этиологической причины данного состояния. В клинической практике для стратификации групп риска по определению исходов и тяжести бронхиолита, а также для решения вопроса к проведению пассивной иммунопрофилактики РС-инфекции используется учет фоновых состояний пациента, таких как недоношенность, врожденные пороки сердца, хронические заболевания лёгких. В то же время, растет научный интерес к поиску генетических предикторов тяжести острого вирусного бронхиолита у детей, основанные на однонуклеотидных заменах в генах иммунорегуляторных молекул. Однако, имеющиеся исследования в области иммуногенетики при РС-вирусной инфекции не изучены для российской популяции и, кроме того, встречающиеся изыскания в этой области не учитывают совокупность анамнестических, клинических, лабораторных и молекулярно-генетических факторов, которые могут воздействовать на достоверность прогнозирования особенностей заболевания и, несомненно, являются важным в теоретическом и практическом отношении. Исследованию этих вопросов и посвящено диссертационное исследование Бочкаревой Ларисы Сергеевны.

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

Содержание диссертации соответствует цели и задачам исследования. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью обоснованы применением комплекса современных методов исследования, а также адекватной статистической обработкой полученных результатов.

Представленная работа выполнена на достаточном фактическом материале: содержит данные клинико-эпидемиологического анализа на 124 госпитализированных пациентах с острым вирусным бронхиолитом, у 106 из которых проведено молекулярно-генетическое исследование в сопоставлении с данными, полученными среди 100 здоровых детей, что позволило решить поставленные задачи. В диссертации использован необходимый спектр современных, в том числе генетических методов исследования.

Выводы логичны, вытекают из полученных результатов исследования, имеют научную и практическую значимость.

Практические рекомендации аргументированы фактами, полученными в результате проведенной работы.

Достоверность и новизна полученных автором результатов.

Новизна диссертационной работы не вызывает сомнений. Исследование по оценке риска развития и клинических особенностей острого вирусного бронхолита у детей раннего возраста на основе учёта генетических факторов проведено впервые. Автором впервые определена среди детей, проживающих на территории Забайкальского края, при остром вирусном бронхолите распространенность генотипов молекул, принимающих участие в иммунной защите (*TNF- α G308A*, *IL-4 C589T*, *IL-17A G197A*, *IL-17F His161Arg*, *TLR-2 Arg753Gln*, *TLR-6 Ser249Pro*, *IL-10* полиморфных локусов *C592A*, *C819T*, *G1082A*). В работе впервые показана рискованная значимость в формировании предрасположенности к заболеванию острым бронхолитом определенных генотипов и аллелей иммунорегуляторных молекул. Несомненной ценностью диссертационной работы является исследование межгенных взаимодействий, позволяющие на учёте комбинации нескольких локусов однонуклеотидных замен в генах иммунорегуляторных молекул (SNP) у носителя, прогнозировать предрасположенность к развитию острого бронхолита.

Кроме того, автором впервые показано, что наличие генетического риска, основанного на однонуклеотидных заменах в генах молекул, кодирующих центральные звенья адаптивного иммунитета, ассоциировано с клиническими вариациями острого вирусного бронхолита (носители генотипа *AA* гена интерлейкина 10 *-592C>A* имеют шанс развития более тяжелого течения заболевания, даже в случае отсутствия коморбидных состояний, а дети-носители генотипа *TT* гена этого же интерлейкина, но в точковой мутации *-819C>T*, имеют повышенную вероятность формирования осложненного течения заболевания - пневмонии).

Предложенные автором прогностические модели, основанные на оценке традиционных предикторов тяжести болезни и индивидуальных генетических маркеров, для прогнозирования клинических особенностей вирусного бронхолита у детей, обладают очевидной новизной, а также научной и практической ценностью.

Достоверность полученных результатов определяется достаточной выборкой обследуемых, оптимальным количеством проведенных исследований, а также применением адекватных поставленным задачам методов статистического анализа с использованием пакета современных статистических программ, что определило обоснованность сформулированных положений и выводов диссертационной работы с точки зрения доказательной медицины.

Оценка содержания диссертационной работы. Представленная автором работа построена по традиционной схеме предоставления научной информации, характерной для работ медицинского профиля.

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы по теме диссертации, материалов и методов исследования, собственных результатов, заключения, выводов и библиографического указателя, содержащего 229 источника, из них на русском языке 59 и 170 на иностранных. Диссертация хорошо иллюстрирована (19 таблиц, 9 рисунков, примеры клинических случаев).

Во введении автором обоснована необходимость и важность проводимого исследования. Сформулированы цель работы и задачи, необходимые для ее решения, а также положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы дает исчерпывающее представление о проблеме вирусных бронхолитов для педиатрической практики. В этой главе рассмотрен полиморфизм генов иммунорегуляторных молекул в патогенезе различных вирусных инфекций. Автором проведен детальный анализ имеющимся исследованиям зарубежных авторов по изучению ассоциативной связи SNP генов иммунорегуляторных молекул с особенностями клинического течения острого бронхолита и его исходами у детей, в том числе в катамнезе. Из данной главы очевидно, что учет индивидуальных (генетических) маркеров в оценке тяжести и прогнозировании данного состояния, является важной задачей для практической медицины.

В главе «Материалы и методы исследования» обстоятельно представлен дизайн проводимого исследования, детально описаны группы исследуемых и использованные методы (клинические, инструментальные, лабораторные, в т.ч. генетические). Данный раздел дает исчерпывающее представление о проведенных этапах работы и последовательности их выполнения. Четко обозначены критерии для включения исследуемых в анализируемые группы.

Глава «Собственные исследования» представлена тремя разделами, которые посвящены описанию клинических особенностей острого вирусного бронхолита у детей в зависимости от наличия традиционных предикторов тяжести, полученным результатам по генетическому полиморфизму иммунорегуляторных молекул в развитии острого вирус-индуцированного бронхолита. Значительная часть главы, представляющая особую ценность работы, уделено прогнозированию тяжести течения бронхолита и вероятности формирования осложнений при данном состоянии. Представленные в этом разделе клинические примеры наглядно демонстрируют важность проведенного исследования.

Четвертая глава «Обсуждение полученных результатов» затрагивает детальный анализ собственным результатам, сопоставляя их с работами других авторов. Суждения автора логичны, последовательны и аргументированы.

Выводы и практические рекомендации логичны, следуют из содержания диссертационной работы.

Список литературы содержит достаточное количество источников, опубликованных в высокорейтинговых журналах.

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 2 свидетельства регистрации программы для ЭВМ и 3 статьи в научных журналах и изданиях для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, в том числе две статьи в журналах категории К1 и одна статья – категории К2, из которых 2 статьи входят в международную базу цитирования Scopus и CA (pt).

Автореферат в полной мере отражает основное содержание работы.

Представленная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки), а именно п. 2 «Клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функции различных органов и систем, особенности течения заболевания во всех возрастных группах, в различных условиях окружающей среды и в сочетании с другими болезнями. Прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов» и п. 3 «Диагностика инфекционных болезней с использованием клинических, микробиологических, генетических, иммунологических, биохимических, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика с другими болезнями инфекционной и неинфекционной природы».

В процессе рецензирования диссертационной работы Бочкаревой Л.С. принципиальных замечаний не отмечено, однако, возникли следующие вопросы:

1. Чем обоснован выбранный Вами набор иммунорегуляторных молекул для выявления ассоциаций однонуклеотидных замен в их генах с развитием бронхиолита?

2. Для изучения данных взаимосвязей Вами наряду с традиционными про- и противовоспалительными цитокинами, изучен в том числе и полиморфизм гена интерлейкина-17, какова его роль в патогенезе бронхиолита?

3. Как Вы считаете, доступно ли на настоящее время в условиях медицинских организаций выполнение практических рекомендаций, приведенных в диссертационной работе?

Данные вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют достоинств диссертационной работы, о которых указано выше.

Заключение

Диссертация Бочкаревой Ларисы Сергеевны «Прогнозирование риска развития и клинических особенностей вирусного бронхиолита у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни», является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, результаты которой обеспечивают решение научной задачи по разработке персонализированного прогноза риска развития и особенностей клинического течения вирусного

бронхиолита у детей, что имеет существенное научное и практическое значение для медицины.

Диссертационная работа Бочкаревой Ларисы Сергеевны соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

профессор кафедры эпидемиологии и
военной эпидемиологии
Федерального государственного бюджетного
учреждения высшего образования
«Тихоокеанский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор



Александр Федорович Попов

«21» мая 2024 г.

Подпись д.м.н., профессора Попова А.Ф. заверено
Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор



Елена Викторовна Просекова

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России)
690002 Приморский край, г. Владивосток, проспект Острякова, дом 2
Телефон: 8-914-704-56-20; адрес электронной почты: doctor.popov@mail.ru