

**Федеральное государственное  
бюджетное научное учреждение  
«Научный центр проблем здоровья  
семьи и репродукции человека»  
(ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ)**

ул. Тимирязева, 16, г. Иркутск, 664003  
тел.: (3952) 20-76-36,  
e-mail: [iphr@sbamsr.irk.ru](mailto:iphr@sbamsr.irk.ru)  
сайт: <https://health-family.ru/ru/>

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Научный центр проблем здоровья семьи и  
репродукции человека»,

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН  
Любовь Владимировна Рычкова



«22» мая 2024 года

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» о научно-  
практической значимости диссертации Бочкаревой Ларисы Сергеевны  
«Прогнозирование риска развития и клинических особенностей бронхолита  
у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни**

**Актуальность темы исследования.** Острый бронхолит продолжает оставаться актуальной проблемой для педиатрической практики в связи с высокой заболеваемостью среди детей первых лет жизни, тяжестью клинических проявлений, вероятностью неблагоприятных исходов как в раннем периоде заболевания, так и в отдаленном с развитием рецидивов бронхообструктивного синдрома и повышенным риском формирования бронхиальной астмы. Зарубежными исследованиями показано, что на особенности клинического течения острых вирусных бронхолитов, а также формирование исходов (ранних и отдаленных) при данном состоянии немаловажную роль оказывает генетическая предрасположенность. Однако, вопросам изучения генетических факторов предрасположенности к заболеванию не уделено внимания в отечественной литературе. Выявление иммуногенетических предикторов позволит осуществлять персонализированный прогноз, индивидуальную стратегию наблюдения за лицами-носителями рискованных аллелей и/или геновариантов при остром вирусном бронхолите и стать патогенетическим обоснованием для стратификации групп

высокого риска с целью проведения приоритетной иммунопрофилактики РС-вирусной инфекции, как самой частой этиологической причины данного состояния.

Диссертация Л.С. Бочкаревой посвящена выявлению прогностической роли полиморфизма некоторых генов иммунорегуляторных молекул (TNF $\alpha$ -308 G>A, IL4-589 C>T, IL10-592 C>A, IL10-819 C>T, IL10-1082 G>A, IL-17A-197 G>A, IL-17F-161 His>Arg, TLR-2 Arg753Gln, TLR-6 Ser249Pro) в развитии вирусного бронхолита, его тяжелых форм и осложнений, что, в конечном итоге, позволит установить индивидуальные (генетические) маркеры, которые наряду с традиционными предикторами тяжести могут быть использованы для стратификации групп высокого и низкого риска по развитию заболевания, формированию тяжелых и осложненных вариантов заболевания.

В связи с этим диссертационная работа Л.С. Бочкаревой является современной в теоретическом и практическом отношениях.

**Оценка научной новизны исследования.** Впервые проведено исследование по оценке риска развития острого вирусного бронхолита у детей раннего возраста на основе учёта генетических факторов. Показана рискованная значимость у детей, проживающих на территории Забайкальского края, при остром вирусном бронхолите в формировании предрасположенности к заболеванию геновариантов CC гена *IL10-592C>A*, TT гена *IL10-819C>T*, CC гена *IL10-819 C>T*, GG и G-аллели гена *TNF- $\alpha$  G308A*, AA гена *IL-17A-197G>A*, HisHis гена *IL-17F-161His>Arg*, SerSer и Ser-аллели гена *TLR-6 249Ser>Pro*. В исследовании впервые представлены модели межгенных взаимодействий, позволяющие на учёте комбинации двух локусов SNP: *TNF- $\alpha$  G308A* x *IL10 592 C>A*, прогнозировать шанс развития острого вирусного бронхолита.

Показано, что наличие генетического риска у носителей генотипа AA гена *IL10-592 C>A*, ассоциировано с тяжестью острого бронхолита, даже среди детей без коморбидных состояний, а у лиц-носителей геноварианта TT гена *IL10-819 C>T* ассоциировано с риском развития пневмонии у детей при остром бронхолите.



### **Теоретическая и практическая ценность полученных результатов.**

Ценность работы заключается в расширении знаний о генетических факторах предрасположенности к развитию острого вирусного бронхолита. Показана возможность оценки традиционных предикторов тяжести болезни и индивидуальных маркеров, основанных на генетическом тестировании (SNP иммунорегуляторных молекул) в прогнозировании развития тяжелых форм острого вирусного бронхолита у детей.

Результаты настоящей работы могут стать основанием для расширения имеющихся показаний к пассивной иммунопрофилактике РС-инфекции и учитываться при планировании индивидуальной стратегии иммунизации на основании результатов генетического тестирования. Сведения о носительстве SNP иммунорегуляторных молекул среди лиц, относящихся к традиционным категориям высокого риска инфицирования РС-вирусом, позволят выделить когорту детей, подлежащих безотлагательной иммунизации в предэпидемический сезон для снижения вероятности развития тяжелого бронхолита.

**Общая характеристика работы.** Работа Л.С. Бочкаревой построена по классической схеме, характерной для работ медицинского профиля. Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений и списка литературы. В целом, исследование построено методологически правильно. Первоначально среди госпитализированных пациентов определены клинические особенности острого бронхолита на территории Забайкалья, в том числе в зависимости от их принадлежности детей к группам высокого риска. В последующем на 106 пациентах проведен поиск генетических маркеров предрасположенности к заболеванию, основанные на изучении SNP иммунорегуляторных молекул (определены частоты встречаемости аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов генов). Следующим этапом изучено влияние комбинаций полиморфных молекул изучаемых генов в

предрасположенности к заболеванию, а также исследованы ассоциации SNP иммунорегуляторных молекул с особенностями клинического течения острого бронхиолита (формирование тяжелых и осложненных форм). В дальнейшем, на основании полученных результатов, выявлена персонализированная прогностическая роль изучаемых показателей в развитии негладкого течения острого вирусного бронхиолита. Все это в конечном итоге свидетельствует о разносторонности и трудоемкости выполненной работы.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов.** Научные положения и выводы диссертации являются обоснованными, поскольку базируются на достаточном объеме клинических исследований с использованием комплекса современных методов исследования. Статистический анализ проведен с использованием современного программного обеспечения, все положения убедительно документированы таблицами, рисунками и клиническими примерами.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.**

Разработка патогенетически обоснованного способа прогнозирования клинических особенностей острого бронхиолита может иметь важный практический результат, так как его применение может способствовать осуществлению превентивных профилактических мероприятий, направленных на снижение тяжести протекания вирусного бронхиолита, прежде всего ассоциированного с РС-вирусом.

По материалам диссертационной работы автором сделан ряд внедрений, в основном, на региональном уровне. Полученные результаты в ходе проведенных исследований внедрены в лечебно-диагностическую деятельность ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» (г. Чита, Забайкальский край), а также в учебный процесс кафедр детских инфекций и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Результаты работы могут быть широко использованы не только при преподавании данной проблемы в вузах с целью расширения кругозора специалистов в области педиатрии, как в изучении индивидуальной



предрасположенности к заболеванию, так и в современных аспектах диагностики его вариантов клинического течения, но и в клинической практике при оказании помощи пациентам бронхиолитом.

Автореферат отражает в полной мере основное содержание работы.

Результаты исследования представлены в 16 печатных работ, из них два свидетельства регистрации программы для ЭВМ и 3 статьи опубликованы в научных журналах и изданиях, определенных 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).

Принципиальных замечаний к представленной работе нет.

В порядке научной дискуссии имеются вопросы, задающиеся с целью подчеркнуть высокий научный потенциал соискателя:

1. В Ваше исследование были включены дети из групп высокого риска по развитию тяжелого бронхиолита, не иммунизированные против РС-вирусной инфекции. Это умышленный критерий включения в исследование? По какой причине этой когорте детей не приводилась иммунопрофилактика?
2. Как Вы считаете, на выборках других популяций можно ожидать сопоставимость результатов генетического исследования с полученными Вами? Имеются ли подобные исследования по полиморфизму генов иммунорегуляторных молекул у детей при остром бронхиолите, показавшие аналогичные результаты?
3. Отслеживали ли Вы последствия перенесенного острого бронхиолита у детей в анамнезе? Какие последствия бронхиолита у детей могут быть детерминированы генетическим полиморфизмом молекул иммунного ответа? И планируете ли Вы продолжить исследования в этом направлении?

**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 научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования решена актуальная научная задача - на основании учёта традиционных предикторов тяжести и генетических маркёров разработан персонализированный прогноз риска развития вирусного бронхиолита у детей, его тяжелых форм и осложнений, полученные данные имеют существенное значение для инфектологии в частности и медицинской науки в целом.

По актуальности, научной новизне и достоверности полученных результатов, обоснованности положений и выводов диссертация Бочкаревой Л.С. соответствует требованиям п.9 Положения о порядке присуждения 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 ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен Ученым советом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» 06 мая 2024 года (протокол № 4 от « 06» мая 2024 года)

Руководитель лаборатории  
инфектологии и иммунопрофилактики  
в педиатрии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ,  
доктор медицинских наук, профессор



Петрова Алла Германовна

664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16  
тел.: (3952) 20-76-36  
e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru  
<https://health-family.ru/ru/>

Подпись *Петрова А.Г.*  
удостоверяю  
Ведущий специалист  
по персоналу  
08.05.2024

