

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова  
Министерство здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский Университет)

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-исследовательской работе  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И. М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
доктор медицинских наук, профессор



М. И. Секачева  
2019 г.

**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической ценности диссертации Селиверстовой Екатерины Николаевны на тему «Клинико-прогностическое значение модификации гена СС16 и гена ИЛ-4 при бронхобструктивном синдроме у детей», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности

14.01.08 – Педиатрия

**Актуальность темы**

В последние годы респираторная патология занимает лидирующее место среди всей патологии детского возраста. Особенno высока заболеваемость респираторными вирусными инфекциями, протекающими часто с проявлениями бронхиальной обструкции с течением и развитием бронхиальной астмы у детей раннего возраста.

Среди различных работ, посвященных изучению предикторов рецидивирующего течения обструктивного синдрома, до настоящего времени не определен комплекс критериев, позволяющих прогнозировать течение синдрома бронхиальной обструкции и риск развития бронхиальной астмы у детей.

Остаются неясными механизмы генетических, иммунных и иммунорегуляторных нарушений, способствующие рецидивированию бронхобструктивного синдрома у детей.

На современном этапе перед педиатром стоят актуальные задачи: совершенствование диагностики причин рецидивирующего синдрома бронхиальной обструкции, с оптимизацией критериев оценки результатов современных клинико-инструментальных и лабораторных методов исследований, формирование прогностических критериев течения синдрома бронхиальной обструкции у детей для совершенствования системы лечебных и профилактических мероприятий. Данное диссертационное исследование направлено на решения подобных проблем.

Среди большого числа генов, которые могут принимать участие напрямую или опосредованно в формировании рецидивирующего характера бронхиальной обструкции при инфекционных и аллергических заболеваниях бронхов у детей, особое внимание привлекают гены цитокиновой регуляции, а именно ИЛ-4. В тоже время, принимая во внимание противовоспалительный характер секретоглобина, представляется интересным изучение модификаций гена СС16 в генезе рецидивирующего течения бронхиальной обструкции.

Таким образом, работа Селиверстовой Е.Н. является актуальной, посвящена решению сложной задачи современной педиатрии.

Критический анализ литературных сведений отражает основные вопросы диагностики заболеваний, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции у детей, современные взгляды на разбираемую проблему. Цель исследования четко сформулирована, задачи полностью определяют объем и характер научного исследования.

#### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки**

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Министерства здравоохранения России, номер государственной регистрации темы №114070770018.

#### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов**

На основании материала, полученного в ходе исследования, автором выявлены основные предикторы развития бронхиальной обструкции у детей, а также прогностические факторы формирования рецидивирующего течения

бронхиальной обструкции, как при бронхите, так и при бронхиальной астме.

В результате исследований Селиверстовой Е.Н. уточнено патогенетическое влияние ИЛ-4 и ИЛ-8 у детей при различных нозологических вариантах бронхиальной обструкции.

Впервые определена частота аллелей и генотипов полиморфных локусов генов ИЛ-4 и СС16 у детей с бронхиальной астмой, а также с острым обstructивным бронхитом, в том числе рецидивирующем течении, по сравнению со здоровыми детьми, проживающими на территории Астраханской области. Установлена связь между различными фенотипами бронхиальной обструкции и полиморфизмами A38G гена СС16 и C-590T гена ИЛ-4.

Предложены новые критерии диагностики рецидивирующего течения обструктивного бронхита и бронхиальной астмы.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

В основу работы Е.Н. Селиверстовой легли данные обследования и лечения 184 детей с бронхолегочной патологией, включая обструктивный бронхит ( $n = 54$ ), рецидивирующий бронхит ( $n=72$ ) и бронхиальную астму ( $n=58$ ). При этом был использован как комплекс традиционных клинических и лабораторно-инструментальных методик исследования, так и дополнительные иммунологические (определение цитокинов) и генетические (метод полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов) исследования.

Основные научные положения диссертационной работы, выдвигаемые автором, сделанные выводы и практические рекомендации по использованию полученных результатов всесторонне обоснованы и статистически достоверны. Математическая обработка проведена с применением современных компьютерных программ. Основные положения и выводы диссертации вытекают из результатов проведенных исследований, статистически достоверны.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Диссертация соответствует специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации. Объем наблюдений и методы статистической обработки делают выводы логичными и достоверными.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Диссертационное исследование отличается новизной подходов к решению поставленных задач. В рамках данной работы впервые проведено комплексное исследование различных аспектов иммунных и иммуногенетических механизмов у детей с обструктивным бронхитом (острого и рецидивирующего течения) и бронхиальной астмой. Выявлены достоверные различия уровня цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-8) в зависимости от вариантов заболеваний в совокупности с клинической картиной, что позволило интерпретировать их в качестве диагностических маркеров воспаления и прогноза течения бронхиальной обструкции.

Впервые установлена связь между различными фенотипами бронхиальной обструкции и полиморфизмами A38G гена, кодирующего основной компонент бронхиальной жидкости – СС16 и С-590Т гена ИЛ-4.

Полученные результаты не только раскрывают иммуногенетические аспекты заболеваний, протекающих с бронхиальной обструкцией, но и являются основой для создания алгоритмов с долгосрочным индивидуальным прогнозом для конкретного больного с впервые возникшим бронхообструктивным синдромом и позволяют обосновать персонифицированный подход к терапии.

Все вышеизложенное подтверждает научную значимость работы для теоретической и практической медицины.

### **Личный вклад автора**

Автор лично участвовала в проведении исследований по теме диссертации на всех ее этапах. Совместно с научным руководителем осуществлялось планирование работы, оформление целей и задач, а также разработка дизайна исследования. Организация и проведение исследований по всем разделам диссертации, определение объема и формирование методов исследования, анализ литературы по изучаемой теме, накопление клинического материала, статистическая обработка, интерпретация и анализ полученных данных, а также напи-

сание рукописи и подготовка публикаций по теме диссертации проводились автором лично. Самостоятельно разработана анкета опросник, проводила анкетирование, работала с медицинской документацией, самостоятельно овладела постановкой иммуноферментного анализа с определение ИЛ-4 и -8 и общего IgE, техникой сбора биологического материала, а именно забор крови для постановки генетического исследования.

### **Содержание диссертации**

Диссертация написана в традиционном монографическом стиле на 167 страницах машинописного текста в компьютерном исполнении, работа состоит из «введения», «обзора литературы», главы «материалы и методы исследования», 4 глав, отражающих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает в себя 188 источников, из них 123 – отечественный и 65 зарубежных авторов. Работа написана грамотным литературным языком, содержит 69 таблиц, 1 график, 2 клинических примера.

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ (из них 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования России). Основные положения исследования доложены на Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов**

Результаты, полученные диссидентом, актуальны, как с научной, так и с практической стороны.

Рекомендуется внедрить специально разработанную схему анкеты для уточнения клинико-анамнестических особенностей течения заболеваний с бронхиальной обструкцией.

Рекомендуется внедрить в практическую работу определение уровней ИЛ-4 и ИЛ-8 в сыворотке крови наряду с клинико-лабораторными тестами в качестве диагностических маркеров воспаления для прогноза течения бронхиальной обструкции.

Установленная связь между различными фенотипами бронхиальной обструкции и полиморфизмами A38G гена CC16 и C-590T гена ИЛ-4 позволит рекомендовать генотипирование больных с различными заболеваниями, протекающими с синдромом бронхиальной обструкции на наличие неблагоприятных аллелей этих генов с целью не только объективной дифференциальной диагностики, но и долгосрочного прогноза.

Полученные результаты дают основание для проведения широкого спектра профилактических мероприятий, назначения обоснованной адресной терапии с целью уменьшения частоты рецидивов СБО, прогрессирования болезни, как следствие, уменьшения риска инвалидизации детей.

На основании научной и практической значимости выполненного диссертационного исследования основные результаты диссертации, практические рекомендации и выводы рекомендуется использовать в работе педиатрических, пульмонологических и иммунологических отделениях.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе со студентами, интернаами, клиническими ординаторами и курсантами факультета постдипломного образования.

## **Заключение**

Диссертационная работа Селиверстовой Екатерины Николаевны «Клинико-прогностическое значение модификации гена CC16 и гена ИЛ-4 при бронхообструктивном синдроме у детей», является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием которое содержит решение важной научной задачи – совершенствование дифференциальной диагностики вариантов рецидивирующего течения бронхообструктивного синдрома, результаты которой имеют существенное значение для современной педиатрии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа «Клинико-прогностическое значение модификации гена CC16

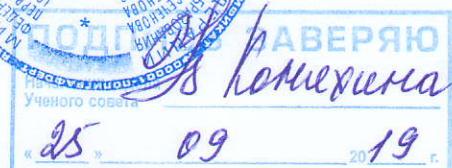
и гена ИЛ-4 при бронхобструктивном синдроме у детей» Селиверстовой Екатерины Николаевны соответствует требованию п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08- Педиатрия.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры детских болезней Института здоровья детей ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России (протокол №3 от 24 сентября 2019)

Заведующая кафедрой детских болезней  
Института здоровья детей ФГАОУ ВО Первый  
Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова  
(Сеченовский университет) Минздрава России,  
Заслуженный врач РФ,  
доктор медицинских наук, профессор  
14.01.08 - Педиатрия

Н.А. Геппе

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный  
медицинский университет им. И. М. Сеченова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (Сеченовский Университет)  
г. Москва, ул. Большая Пироговская,  
дом 2, стр.4; +7(499) 248-05-53;  
e-mail: rektorat@mma.ru  
Официальный сайт: <https://sechenov.ru>



25

09

2019