



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России)

FSBEI HE NSMU MOH Russia

Красный проспект, 52, г. Новосибирск, 630091, тел./факс 383-2-223204
52, Krasny prospect, Novosibirsk 630091, RUSSIA, tel./fax 383-2-223204
e-mail: rectorngmu@yandex.ru; <http://www.ngmu.ru>

16.08.2022 № 140-22/104

На _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Ректор

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

д. м. н., профессор

Игорь Олегович Маринкин

«16» августа 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

о научно-практической значимости диссертации

Слюсаревой Елены Сергеевны «Маркеры системного оксидативного и
нитрозативного стресса у детей с атопическим дерматитом»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальностям: 14.01.08 – Педиатрия,

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Актуальность избранной темы

Диссертация Слюсаревой Е.С. посвящена одной из актуальных проблем современной педиатрии и клинической иммунологии, аллергологии – патогенезу и прогнозу атопического дерматита у детей, который характеризуется высоким

уровнем распространенности (более 10%) в педиатрической популяции и рецидивирующим течением, сохраняясь у каждого третьего пациента во взрослом возрасте.

Несмотря на большое количество исследований отечественных и зарубежных авторов, посвященных проблеме атопического дерматита у детей, методы прогнозирования прогрессии заболевания и ответа на терапию, особенно у пациентов раннего возраста, требуют совершенствования и поиска биологических маркеров, позволяющих с высоким уровнем достоверности выделять больных с вероятностью развития тяжелого лекарственно резистентного варианта течения патологии. Поэтому тема диссертационной работы, цель которой - оценка роли окислительного и нитрозативного стресса в развитии прогрессирующего течения атопического дерматита у детей раннего возраста с использованием комплексного подхода, включающего оценку клинических данных, окислительного статуса, ассоциации распределения аллелей гена эндотелиальной синтазы оксида азота T786C (rs2070744) и клинической формой атопического дерматита – является актуальной, а диссертация своевременна и значима для науки и практики.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Тема и научные положения диссертации соответствуют паспорту научных специальностей 14.01.08 – Педиатрия и 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данных специальностей.

Новизна исследования и полученных результатов

Автором впервые выявлены повышение уровней циркулирующих биологических перекисей в периоде обострения атопического дерматита у детей раннего возраста и снижения в периоде ремиссии с сохранением более высоких значений показателей, чем в группе контроля.

Впервые обнаружено, что эритематозно-сквамозная с лихенизацией форма

атопического дерматита характеризуется наиболее высокими уровнями циркулирующих биологических перекисей в периоде обострения по сравнению с экссудативной и эритематозно-сквамозной без лихенизации.

Установлена прямая корреляционная связь между количественным содержанием 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина в сыворотке крови и индексом SCORAD у детей первых трех лет жизни.

Продемонстрирована ассоциация гомозиготного генотипа CC в локусе -786 гена эндотелиальной синтазы оксида азота с развитием у пациентов эритематозно-сквамозной с лихенизацией формой атопического дерматита.

Разработана математическая модель оценки риска развития тяжелого течения атопического дерматита у детей раннего возраста на основе количественной оценки содержания циркулирующих биологических перекисей, уровня 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина, иммунореактивного индекса, уровня иммуноглобулина А в сыворотке крови и площади поражения кожных покровов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость полученных выводов, основанных на результатах обследования 126 пациентов с атопическим дерматитом и 39 детей контрольной группы, заключается в том, что показано, что среднетяжелое и тяжелое течение атопического дерматита в периоде обострения сопровождалось резким повышением концентрации циркулирующих биологических пероксидов, которая в периоде ремиссии снижалась, приближаясь к нормальным значениям, но сохраняя достоверно более высокий уровень относительно контрольной группы, что свидетельствует о выраженном оксидативном и нитрозативном стрессе, отражает патогенез развития и требует активной терапии для профилактики тяжелого течения патологии.

Изменение концентрация циркулирующих биологических пероксидов в зависимости от клинической формы атопического дерматита и периода заболевания позволяет персонифицировать тактику ведения пациентов раннего возраста в зависимости от степени оксидативного стресса.

Низкий уровень 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина и его динамика в зависимости от интенсивности клинических проявлений по индексу с SCORAD с достоверной корреляцией ($r=0,63$; $p=0,0001$) позволяет выделять группу риска по тяжелому и прогностически неблагоприятному течению атопического дерматита у детей раннего возраста. Выявленная ассоциация гомозиготного генотипа CC в локусе -786 (rs2070744) гена эндотелиальной синтазы оксида азота с эритематозно-сквамозной с лихенизацией формой может использоваться прогностическим маркером.

Определение показателей окислительного статуса (циркулирующих биологических перекисей, 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина) может быть использовано в качестве факторов контроля течения и в персонализации терапии атопического дерматита.

Экстракция дезоксирибонуклеиновой кислоты и исследование на полиморфный маркер T786C (rs2070744) в гене эндотелиальной синтазы оксида азота с определением гомозиготного генотипа CC в локусе - 786 гена эндотелиальной синтазы оксида азота позволяет прогнозировать развитие прогрессирующих форм атопического дерматита.

Разработанная комплексная модель прогнозирования клинического течения атопического дерматита у детей раннего возраста, позволяет прогнозировать вариант течения заболевания, выделить группу риска по тяжелому течению заболевания с целью подбора оптимальной тактики ведения пациента.

Результаты анализа научной литературы, репрезентативный объем выборки, современные методики обследования и наблюдения, использование корректных инструментов статистической обработки данных обуславливают достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Результаты диссертации внедрены в практику диагностической работы пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная детская клиническая больница», амбулаторно-поликлинического отделения №4 — «Центр Детского Здоровья» Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Клинико-диагностический центр

«Здоровье» города Ростова-на-Дону»; в учебный процесс кафедры педиатрии и неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе, обобщении и научном обосновании полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: при постановке задач, их реализации, сборе материала, статистической обработке и анализе полученных данных, обсуждении результатов в научных публикациях и докладах и их внедрении в практику.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты диссертации могут быть использованы в работе практического здравоохранения амбулаторно-поликлинического и стационарного звена, в том числе педиатрами и аллергологами иммунологами.

Полученные результаты и основные положения диссертации могут быть включены в учебные программы высшего профессионального и дополнительного профессионального образования по специальностям «Педиатрия» и «Клиническая иммунология, аллергология».

Печатные работы

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus, а также 1 обзорная статья.

Содержание диссертации и ее завершенность

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и выводов. Список литературы включает 208 источников, из них 99 отечественных и 109 зарубежных авторов. Текст диссертации иллюстрирован 36 рисунками и 11 таблицами.

В введении, на основании обзора отечественных и зарубежных литературных данных, отражающих основные тенденции изучения атопического дерматита, представлена актуальность выбранной темы. Обозначены цель и задачи работы, научная новизна, практическая значимость, методология и методы исследования, положения выносимые на защиту, личный вклад автора, публикации по теме работы.

Первая глава представлена обзором литературы, в ней автором проведен анализ литературных данных, отражающих этиопатогенетические аспекты атопического дерматита, в том числе роль окислительного статуса, механизмов действия синтаз оксида азота в развитии заболевания.

Вторая глава посвящена материалам методам исследования, в ней представлен дизайн исследования, подробно описаны использованные в работе методики.

Собственные результаты исследования представлены в третьей главе. Подробная характеристика пациентов с атопическим дерматитом отражает клинические особенности, оказывающие влияние на формирование тяжелых форм заболевания, проанализированы разные клинические формы атопического дерматита у детей раннего возраста, описаны общие тенденции изменения показателей иммунного статуса. Исследование роли полиморфизмов гена эндотелиальной синтазы оксида азота в развитии определенных форм атопического дерматита показало статистически значимую ассоциацию гомозиготного генотипа CC в локусе -786 (rs2070744) гена эндотелиальной синтазы оксида азота с развитием у пациентов тяжелых форм атопического дерматита, что позволило рассматривать гомозиготный генотип CC в локусе -786 (rs2070744) гена эндотелиальной синтазы оксида азота в качестве фактора риска развития эритематозно-сквамозной с лихенизацией формы

патологии. Показано, что изменения циркулирующих биологических перекисей, концентрации 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина отражает интенсивность воспаления в кожных покровах.

На основании собственных результатов, с помощью метода множественной регрессии, создана математическая модель прогнозирования тяжести течения атопического дерматита. Математическая модель иллюстрирована клиническими примерами.

В заключении автор последовательно излагает все результаты исследования и подводит итог. Выводы диссертационной работы соответствуют задачам исследования, логичны, обоснованы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Слюсаревой Е.С. оформлена в соответствии с требованиями, написана литературным языком. Цель и задачи исследования сформулированы четко и отражены в тексте диссертации, изложенные выводы диссертационной работы логично вытекают из представленного материала и не вызывают возражений. В диссертационной работе автор демонстрирует анализ современных научных данных по рассматриваемой теме. Статистическая обработка данных выполнена на высоком уровне с использованием современных методов и программ. Практические рекомендации обоснованы проведенным исследованием.

Принципиальных замечаний к работе нет, имеющиеся технические недочеты не снижают ценности работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Слюсаревой Елены Сергеевны на тему: «Маркеры системного оксидативного и нитрозативного стресса у детей с атопическим дерматитом» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по патогенетической роли маркеров оксидативного и нитрозативного стресса в развитии заболевания на основе изучения

динамики уровней циркулирующих биологических перекисей и 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина и полиморфных маркеров в гене эндотелиальной синтазы оксида азота у детей раннего возраста с атопическим дерматитом, что имеет существенное научно-практическое значение для педиатрии и аллергологии и иммунологии и соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Слюсарева Елена Сергеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 14.01.08 – Педиатрия, 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология.

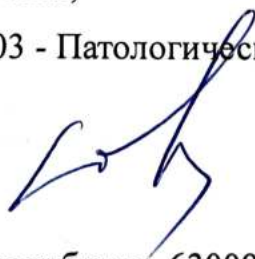
Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (протокол заседания №15 от 01 августа 2022г.)

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук (14.03.03 - Патологическая физиология; 14.01.08 - Педиатрия),

профессор



Кондюрина Елена Геннадьевна

ул. Красный проспект, д.52, г. Новосибирск, 630091

тел+7(383)2223204

e-mail: rectorngmu@yandex.ru

Подпись д. м. н., профессора Кондюриной Е. Г. **Заверяю**

Ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

д. м. н., профессор



М. Ф. Осипенко