

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор



А.Г. Куликов

« 10 » января 2019.

## О Т З Ы В

**ведущего учреждения - ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Мучуковой Ольги Михайловны на тему «HLA-ассоциации и клинико-иммунологические особенности хронической обструктивной болезни легких у работников кремнийорганического производства», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология**

### **Актуальность темы выполненной работы**

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важных проблем здравоохранения в связи с большой распространенностью во всем мире, трудностями в диагностике и лечении, высоким риском инвалидизации и смертности. Среди основных факторов риска, вызывающие ХОБЛ, являются в том числе вдыхание irritantов (табачного дыма и производственной пыли), острые респираторные инфекции, генетическая предрасположенность и др. Предполагают, что действие указанных факторов реализуется с включением механизмов иммунного ответа. Однако, не у всех курящих и не у всех работников, подвергающихся вредному воздействию промышленных аэрозолей, развивается данное заболевание. Гены системы гистосовместимости человека HLA, их комбинации в структурах ДНК, являются важным фактором для реализации нормального иммунного ответа и могут так же определять предрасположенность индивида к развитию ХОБЛ. Известные единичные работы по изучению ассоциации генов HLA-системы с ХОБЛ не дают полной картины об участии HLA в развитии ХОБЛ, т.к. не изучены гаплотипы HLA при указанном заболевании. Не исследованы

также особенности патогенеза ХОБЛ под влиянием производственных химических поллютантов, в частности токсичных соединений кремния. Исследования в указанной области имеют большое научное, медицинское и социально-экономическое значение: эти результаты позволят разработать иммуногенетический метод прогнозирования и ранней диагностики ХОБЛ работников кремнийорганического производства для отбора групп риска по развитию заболевания и своевременного подбора лечебно-профилактических мероприятий.

С этих позиций автором обоснованы и четко сформулированы цель и задачи исследования, а предпринятое соискателем научное исследование является актуальным.

### **Научная и практическая ценность диссертации**

Результаты работы внесли определенный вклад в понимание роли иммуногенетических и иммунных факторов в развитие ХОБЛ в условиях воздействия токсико-химических поллютантов на примере кремний содержащих соединений.

Новизна диссертационной работы заключается в том, что выявлены клинико-эпидемиологические особенности развития ХОБЛ у работников кремнийорганического производства. Охарактеризован HLA-профиль у больных ХОБЛ, занятых в кремнийорганическом производстве. Показана роль иммуногенетических маркеров в предрасположенности/устойчивости к развитию ХОБЛ, а также в особенностях течения, тяжести течения ХОБЛ в условиях кремнийорганического производства в чувашской популяции. Эти результаты работы позволяет использовать полученные данные в практической плоскости - прогнозировать и осуществлять раннюю диагностику ХОБЛ, а также использовать эти данные в качестве одного из критериев профессионального отбора при приеме на работу.

Выявление взаимосвязи установленных иммуногенетических маркеров с иммунологическими и клинико-функциональными особенностями течения ХОБЛ позволяют обосновать и использовать иммуногенетические маркеры для получения дополнительной информации о тяжести течения ХОБЛ.

Среди конкретных практических достижений, полученных в данной работе, представляются данные по регистрации HLA-антигенов B17 и B21, HLA-гаплотипов A9-DQA1\*0501, A10-DQA1\*0103, A28-DQA1\*0102, B7-DQA1\*0103, которые определяют предрасположенность к развитию ХОБЛ. Напротив, маркерами устойчивости к развитию ХОБЛ являются HLA-антиген B13, аллели DRB1\*01, DQA1\*0101 и DQB1\*0501 и гаплотипические сочетания HLA – A2B8, A19-DQB1\*0502-04, B12-DQB1\*0502-04, B27-DQA1\*0103, DRB1\*01-DQA1\*0101, DRB1\*07-DQA1\*0201 и DRB1\*13-DQA1\*0102. При этом протективные HLA-маркеры ХОБЛ ассоциированы с более высокими показателями содержания Т-клеток, экспрессии рецептора к IL-2.

### **Значимость полученных соискателем результатов для развития соответствующей отрасли науки**

С учетом большой научной и практической ценности, полученные данные открывают перспективы для дальнейших исследований в области иммуногенетических основ патогенеза ХОБЛ с учетом этнической принадлежности, а также представляют клиническую ценность, благодаря обеспечению практического здравоохранения новым информативным методом прогнозирования развития ХОБЛ у работников при воздействии вредных химических аэрозолей, в частности компонентов кремнийорганических соединений.

Результаты HLA-типирования могут использоваться для прогнозирования развития и ранней диагностики ХОБЛ среди работников кремнийорганического производства, формирования группы повышенного риска по развитию иммунной недостаточности с последующим проведением мероприятий профилактического характера.

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

С учетом научной и практической ценности, полученных соискателем и широкому обсуждению данной проблемы в научной общественности - материалы работы отражены в 18 научных публикациях, в том числе в 5 статьях рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК

Министерства образования и науки РФ – данные исследования должны быть продолжены в профильном институте, занимающемся проблемами изучения клинических вопросов возникновения диагностики, течения и лечения профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний – ФГБНУ «НИИ Медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» МЗ РФ.

Полученные данные представляют интерес для патофизиологов, иммунологов, профпатологов, терапевтов и могут быть использованы в отделениях пульмонологического и терапевтического профилей. Результаты работы внедрены в клиническую практику пульмонологических отделений бюджетных учреждений «Республиканская клиническая больница» и «Центральная городская больница» Минздрава Чувашии.

Данные результаты иммуногенетических исследований рекомендуется использовать в учебном процессе в системе высшего медицинского образования и в последипломном образовании врачей по профессиональной патологии, клинической иммунологии, пульмонологии, внутренним болезням.

Положения и вывод, сформулированные по результатам диссертации могут использоваться специалистами, занимающимися научными исследованиями в области профессиональных заболеваний, пульмонологии, клинической иммунологии, внутренней медицины.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Работа выполнена на высоком научном и методическом уровнях.

Диссертация написана стилистически корректно.

Представленный автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, ее теоретические положения и практические рекомендации.

Принципиальных замечаний к изложению диссертационной работы нет. Имеющие место несущественные недостатки, связаны с погрешностями технического характера, что не умаляет достоинств выполненной диссертации.



### Заключение

Таким образом, диссертационная работа Мучуковой Ольги Михайловны является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение **актуальной научной задачи** – по оптимизации диагностики и повышению эффективности лечения ХОБЛ у работников кремний органического производства, имеющей существенное значение для клинической иммунологии, что соответствует критериям п. 9, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842 (в редакции от 28.08.2017., № 1024).

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России «27» декабря 2018 года (протокол № 10 от 27.12.2018 г).



Казakov Сергей Петрович  
доктор медицинских наук (14.03.10),  
заведующий кафедрой иммунологии  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России

Даю согласие на обработку моих персональных данных



Подпись доктора медицинских наук С.П. Казакова удостоверяю:

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России  
доктор медицинских наук профессор

Л.М. Савченко



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

Тел. +7-499-252-21-04

rmapo@rmapo.ru