

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" (Пироговский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Мизерницкого Юрия Леонидовича, на диссертационную работу Книжниковой Елены Владимировны на тему «Клинико-иммунологические и генетические факторы риска формирования и прогрессирования пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких», представленную к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – педиатрия, в диссертационный совет Д21.2.009.01 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Актуальность темы исследования

Одним из неблагоприятных морфологических исходов хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) у детей является пневмофиброз (ПФ), формирующийся вследствие нарушения процессов репарации легочной ткани. Поэтому в настоящее время большое внимание уделяется поиску подходов к раннему выявлению факторов риска его развития и прогрессирования, а также разработки научно обоснованных стратегий профилактики и патогенетической коррекции. Ключевыми звеньями формирования поствоспалительного пневмофиброза (ППФ) у детей являются комбинация медико-социальных, генетических и иммунологических признаков. Однако научных работ, посвященных их оценке, а также возможностям метаболической терапии для профилактики прогрессирования ППФ в зарубежной и отечественной литературе нет.

Таким образом, представленная диссертационная работа является своевременным, актуальным и перспективным научным исследованием, направленным на решение указанных проблем.

Научная новизна основных результатов исследования

Научная новизна исследования заключается в изучении взаимосвязи медико-социальных, генетических и иммунологических механизмов с риском развития и прогрессирования пневмофиброза у детей с ХНЗЛ.

Впервые выявлена ассоциация функционально ослабленных генотипов *GSTM1*- и *GSTT1*-, *Leu161Leu* и *Arg2681Lys* гена *NAT2* и установлен дисбаланс окислительно-восстановительных процессов в нейтрофильных гранулоцитах периферической крови, коррелирующий с увеличением доли гранулоцитов с пониженным мембранным потенциалом митохондрий (МПМ), риском развития и прогрессирования пневмофиброза у детей с ХНЗЛ.

Установлена эффективность применения препарата «Кудесан» в комплексной терапии детей с риском прогрессирования ППФ.

Автором предложен алгоритм прогнозирования риска прогрессирования очагового пневмофиброза у детей с ХНЗЛ, адаптированный для ЭВМ «Прогнозирование риска прогрессирования очагового пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких».

Значимость результатов исследования для науки и практическая ценность

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в том, что были расширены знания о патогенетических механизмах формирования и прогрессирования ППФ у детей с ХНЗЛ. На основании комплексной оценки клинико-anamnestических особенностей течения заболевания, качества жизни, систематизации данных мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки у детей с ППФ, исследования функции легких автором обоснована целесообразность дополнительного анализа митохондриальной дисфункции иммунокомпетентных клеток, дисбаланса

окислительно-восстановительных процессов в нейтрофильных гранулоцитах и генетических полиморфизмов ферментов II фазы системы детоксикации ксенобиотиков. Это позволило разработать и внедрить в клиническую практику способ прогнозирования риска прогрессирования очагового пневмофиброза у детей с ХНЗЛ, основанный на комплексной оценке вышеуказанных факторов риска с использованием предложенной автором балльной системы. Способ защищён патентом на изобретение и реализован в виде программы для ЭВМ - доступного онлайн-калькулятора (www.pneumofibrosis.ru), что обеспечивает возможность его широкого практического применения. Доказана целесообразность включения препарата Кудесан в традиционные схемы лечения детей с ХНЗЛ с прогрессирующим пневмофиброзом для улучшения показателей здоровья и патогенетической коррекции у них нарушений энергетического обмена иммунокомпетентных клеток.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Автором проведен анализ данных научной литературы, в том числе зарубежных, чётко сформулированы цель и задачи исследования. Корректный дизайн работы, достаточно большой объём выполненных исследований, для обработки результатов которых применены современные статистические методы, позволяют считать выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе обоснованными и достоверными. Сформулированные выводы соответствуют поставленным задачам и полученным результатам.

По материалам диссертации опубликована 21 печатная работа, в том числе 11 статей в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертационных исследований. Соискатель автор / соавтор 3 патентов на изобретение РФ, 1 свидетельства на регистрацию программы для ЭВМ, 3 свидетельств о регистрации баз данных. Материалы диссертационной работы доложены и

обсуждены на конференциях и конгрессах всероссийского и международного уровня.

Структура и общая характеристика работы

Диссертационная работа написана в классическом стиле, изложена на 106 страницах машинописного текста и иллюстрирована 12 таблицами и 8 рисунками. Состоит из введения, пяти глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, трех глав результатов собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 158 источников (86 отечественных и 72 иностранных авторов) и приложения.

Во введении автором обоснована актуальность научной проблемы, раскрыта степень разработанности темы, сформулированы цель и задачи исследования, описана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, отражены личное участие в выполнении работы и публикационная активность.

Обзор литературы представляет собой систематизированную информацию, убедительно подтверждающую актуальность темы исследования. Обзор написан хорошим литературным языком, обладает внутренним единством и последовательностью, читается с интересом. Использовано достаточно большое количество источников, что свидетельствует о тщательном анализе литературы по изучаемой проблеме.

Выбранный диссертантом спектр методов исследования, представленных во второй главе и соответствующий нормам медицинской и научной этики, позволил реализовать поставленные цель и задачи. Детально изложены критерии включения и невключения, клиническая характеристика обследованных детей, описаны методы клинического обследования, оценки качества жизни (вопросник SGRQ), инструментальной диагностики, иммунологического исследования и молекулярно-генетического анализа. Подробно описаны подходы к статистической обработке данных с

обоснованием объёма выборки. Методический аппарат адекватен поставленным задачам.

В третьей главе представлены результаты клинического обследования детей с ХНЗЛ. На первом этапе установлена частота поствоспалительного пневмофиброза среди детей с ХНЗЛ (8,3%), определена его нозологическая структура. Показаны клинические особенности течения заболевания у детей с ХНЗЛ с наличием ППФ, систематизированы рентгенологические паттерны фиброзных изменений при различных формах ХНЗЛ, проведена функциональная оценка бронхолегочной системы у детей разных возрастов, представлены результаты иммунологического и молекулярно-генетического анализа.

В четвёртой главе продемонстрирован анализ клинико-иммунологических и генетических особенностей у детей с ХНЗЛ прогрессирующим течением ППФ. Показано значимое снижение качества жизни у этих пациентов по всем доменам опросника SGRQ. Практически значимым результатом данной главы является разработка алгоритма прогнозирования риска прогрессирования очагового пневмофиброза у детей с ХНЗЛ. Алгоритм основан на балльной оценке 7 медико-социальных и клинических факторов риска в сочетании с результатами генотипирования генов *GSTM1* и *GSTT1*. Правильность прогноза составила 82%. Алгоритм реализован в виде программы для ЭВМ и доступен в виде онлайн-калькулятора, что обеспечивает доступную возможность его практического применения.

В пятой главе приведены результаты эффективности применения препарата Кудесан в комплексной терапии детей с ХНЗЛ, что подтверждено объективной динамикой клинических и лабораторных показателей.

Результаты собственных исследований изложены автором, последовательно, подробно и логично, в соответствии с поставленными задачами.

В заключении Книжникова Е.В. подводит итог своей диссертационной работы, обсуждает и обобщает полученные результаты, представляет возможные перспективы исследований в данном направлении.

Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам работы, в полной мере отражают результаты исследования, раскрывают их новизну и значимость. Практические результаты исследования позволяют рекомендовать использование результатов работы в практическом здравоохранении.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013г в действующей редакции от 21.01.2024.

Принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет.

Вместе с тем в процессе изучения диссертационной работы возник вопрос:

Фиброз является универсальным исходом неблагоприятного течения ХНЗЛ. И всё же, какие нозологические формы, включаемые в общую группу ХНЗЛ, Вы сочли бы наиболее неблагоприятными по развитию пневмофиброза? Или определяющими являются выявленные Вами неблагоприятные воздействующие факторы, независимо от конкретной нозологии?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

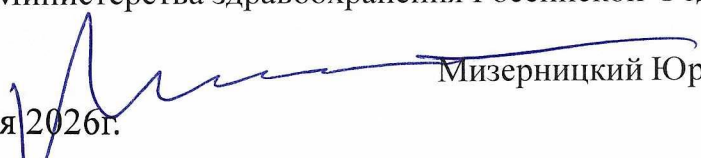
Диссертационная работа Книжниковой Елены Владимировны «Клинико-иммунологические и генетические факторы риска формирования и прогрессирования пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких», выполненная под руководством доктора медицинских наук Евсеевой Галины Петровны, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия, является самостоятельно выполненной законченной научно-квалификационной работой, имеющей научную и практическую значимость,

содержащей новое решение актуальной для педиатрии научной задачи по определению факторов риска формирования и профилактике прогрессирования пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

По своей актуальности, объему проведенных исследований, научной и практической значимости полученных результатов, научных положений, выводов и рекомендаций диссертационная работа Книжниковой Е.В. полностью соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 16.10.2024 года), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а Книжникова Елена Владимировна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия.

Официальный оппонент:

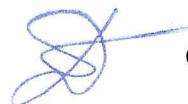
доктор медицинских наук (14.01.09 – Педиатрия), профессор, заведующий отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней легких ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» (Пироговский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации

 Мизерницкий Юрий Леонидович

«01» сентября 2026г.

Ученый секретарь ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» (Пироговский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук, доцент





О.М. Демина

Москва, 117997, ул. Островитянова, д. 1.

ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» (Пироговский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации

+7 (495) 434-14-22; м.тел.: +7 (916) 145-32-82, rsmu@rsmu.ru; <http://rsmu.ru/>

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по диссертации

Книжниковой Елены Владимировны на тему «Клинико-иммунологические и генетические факторы риска формирования и прогрессирования пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких», представленную к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – педиатрия

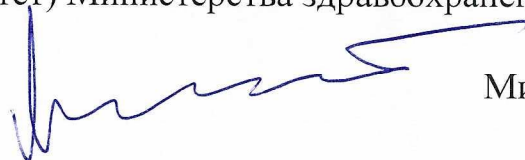
Фамилия, имя, отчество	Место основной работы (организация, должность)	Ученая степень (шифр специальности, по которой защищена диссертация) и ученое звание	Основные работы по профилю оппонируемой диссертации в рецензируемых журналах (за последние 5 лет)
Мизерницкий Юрий Леонидович	Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева (институт Вельтищева) Федерального государственного автономного	доктор медицинских наук (14.01.09 Педиатрия), профессор	1. Мизерницкий Ю.Л., Пронькина Т.Н., Новак А.А. Клиническая эффективность и безопасность длительной противовоспалительной терапии азитромицином у детей с первичной цилиарной дискинезией. // Медицинский совет. 2026; 20(1): 234-243. DOI: 10.21518/ms2026-004. 2. Мизерницкий Ю.Л., Пронькина Т.Н., Новак А.А. Дифференцированные алгоритмы лечения и диспансерного наблюдения детей с первичной цилиарной дискинезией. // Врач. 2026; 37(5): 5-10. DOI: 10.29296/25877305-2026-05-01. 3. Детская пульмонология: Национальное руководство. Краткое издание / Б.М. Блохин, Е.В. Бойцова, ...Ю.Л. Мизерницкий [и др.]. – Москва: ООО ИГ «ГЭОТАР-Медиа», 2025. – 736 с. – ISBN 978-5-9704-8802-7/

	образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заведующий отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких		4. Аксенова В.А., Наконечная С.Л., Мизерницкий Ю.Л. и др. Диагностика туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. // Туберкулез и болезни легких. 2025; 19(1): 60-66. DOI: 10.58838/2075-1230-2025-103-1-8-13. 5. Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л. Клинические варианты интерстициальных болезней легких в детском возрасте. М: ИД «Медпрактика-М», 2021, 368с. - ISBN 978-5-98803-439-1 6. Респираторная медицина. Руководство в 5 томах. Том 2. (Издание третье, дополненное и переработанное) / С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, ...Ю.Л. Мизерницкий [и др.]. – Москва: ООО «ПУЛЬМОМЕДИА», 2024. – 734 с. – ISBN 978-5-6048754-6-9. 7. Авдеев С.Н., Кондратьева Е.И., ... Мизерницкий Ю.Л. и др. Бронхоэктазы: обзор литературы при подготовке клинических рекомендаций 2024 года. // Пульмонология. 2024; 34(2): 158-174. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2158-174. 8. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-генетические параллели у детей с первичной цилиарной дискинезией. // Пульмонология. 2024; 34(2): 176-183. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-176-183. 9. Мизерницкий Ю.Л., Лев Н.С. Современные проблемы интерстициальных болезней легких у детей. // Рос. вестник перинатологии и педиатрии, 2021; 66(3): 5-11. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-5-11 10. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма у детей: назревшие вопросы, требующие ответа. // Педиатрия. Восточная Европа. 2024; 12(1): 10-16. DOI: 10.34883/PI.2024.12.1.001.
--	---	--	--

			11.Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л. Современные принципы и перспективы медикаментозной терапии интерстициальных заболеваний легких у детей.// Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67(3): 18–22. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–3–18–22
--	--	--	---

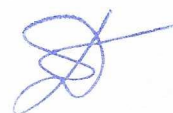
Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (14.01.09 – Педиатрия), профессор, заведующий отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней легких ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» (Пироговский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации



Мизерницкий Юрий Леонидович

Ученый секретарь ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» (Пироговский университет) Минздрава России, кандидат медицинских наук, оппонент

О.М. Демина

Москва, 117997, ул. Островитянова, д. 1
ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» (Пироговский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации
+7 (495) 434-14-22; rsmu@rsmu.ru; <http://rsmu.ru/>

Дата «01» сентября 2026г.