

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по  
поликлинической работе  
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ»

А.В. Жарикова  
« 2024 г.

## ОТЗЫВ

оппонирующей организации ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» на диссертационную работу Сидоренко Елены Викторовны «Эффективность внутрикожной и сублингвально-пероральной аллергенспецифической иммунотерапии при бытовой бронхиальной астме», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

В соответствии с п. 42 главы 6 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 №560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 02.06.2022 №190), п.п. 38,44,45 «Положения о совете по защите диссертаций», утвержденного Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.02.2005 №19 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 19.08.2022 №2), на основании решения совета по защите диссертаций Д 03.16.01 при УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (далее – УО «ВГМУ») в соответствии с приказом директора государственного учреждения «Республиканский научный практический центр радиационной медицины и экологии человека» (далее – ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ») от 22.04.2024 г. № 190-адм 3 мая 2024 года проведено расширенное заседание Ученого совета (протокол № 7 от 03.05.2024 ) при участии членов Ученого совета ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», сотрудников ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» по обсуждению диссертации Сидоренко Елены Викторовны «Эффективность внутрикожной и сублингвально-пероральной аллергенспецифической иммунотерапии при бытовой бронхиальной астме».

Председатель научного собрания: заместитель директора (по научной работе) ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», д.м.н., профессор Мицура Виктор Михайлович. Эксперт по диссертации: Зыблева Светлана Валерьевна, заместитель директора (по медицинской части), ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», доктор медицинских наук, доцент. Секретарь научного собрания: Веялкина Наталия Николаевна, ученый секретарь ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», кандидат биологических наук.

Заседание научного собрания состоялось 03.05.2024 в 12.00. На заседании присутствовало 28 человек, из них: докторов медицинских наук – 2, докторов биологических наук – 1, кандидатов медицинских наук – 15, кандидатов биологических наук – 7, кандидатов технических наук – 1,

без ученой степени – 2. На научном собрании Сидоренко Е.В. был представлен доклад по диссертации, содержащий основные результаты исследования. Соискателю заданы вопросы, на которые получены полные ответы. Диссертация выполнена соискателем в УО «ВГМУ» под руководством д.м.н., профессора Л.Р. Выхристенко. В выступлении эксперта по диссертации Зыблевой Светланы Валерьевны, заместителя директора (по медицинской части) ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», д.м.н., доцента были изложены основные положения проекта отзыва по диссертации, в котором отражены следующие разделы:

**Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите**

Диссертация Сидоренко Е.В. «Эффективность внутрикожной и сублингвально-пероральной аллергенспецифической иммунотерапии при бытовой бронхиальной астме» соответствует паспорту специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, а именно п. 12 «Аллергия и аллергические болезни: распространенность, этиология, патогенез, клиническая характеристика, методы клинической, лабораторной, инструментальной диагностики, лечения, профилактики, реабилитации», утвержденного приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 4 июля 2018 г. № 161, отрасли – медицинские науки, по которым она представлена к защите.

**Научный вклад соискателя и решение научной задачи с оценкой его значимости**

Диссертационное исследование Сидоренко Е.В. посвящено бронхиальной астме, которая является важной проблемой здравоохранения и охватывает значительное количество населения. Исследования эффективности аллергенспецифической иммунотерапии бытовой бронхиальной астмы в условиях реальной клинической практики ограничены, существует большой потенциал для изучения данной проблемы, что и было выполнено диссертантом.

Тематика диссертационной работы соответствует п. 4.1 перечня приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12 марта 2015 г. №190 «О приоритетных направлениях научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 годы», перечню приоритетных направлений научной, научно-технической и инновационной деятельности Республики Беларусь на 2021–2025 годы, утвержденному Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156.

Диссертационная работа выполнена в рамках НИР кафедры общей врачебной практики Витебского государственного медицинского университета: «Разработка методов диагностики, лечения и профилактики хронических неинфекционных заболеваний», зарегистрированной в Центре государственной регистрации НИОКР Республики Беларусь, № государственной регистрации 20181732 от 11.10.2018, сроки выполнения 2018–2022гг.

Количество обследованных в рамках данной диссертационной работы (474 человека) является достаточным для того, чтобы считать полученные результаты достоверными, а выводы – обоснованными. В работе использованы следующие методы обследования: общеклинические, иммунологические, аллергологическое обследование. Анализ полученной информации с использованием современных статистических методов свидетельствует о достоверности полученных результатов.

Соискателем проведено открытое ретроспективное-проспективное исследование с длительностью наблюдения 7 лет. Работа выполнена на кафедре общей врачебной практики учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», в иммунологическом отделе научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» и учреждении здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» с 2016 по 2023 годы под научным руководством д.м.н., профессора Выхристенко Л.Р. Программа исследования одобрена комитета по этике клинических испытаний учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (№ 2 от 05.04.2017 г.) и выполнялась в соответствии с действующими международными рекомендациями, утверждающими стандарты доказательной медицины.

Автором впервые продемонстрирована высокая клиническая эффективность высокодозовой внутрикожной АСИТ и низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ смесью бытовых аллергенов при контролируемом и частично-контролируемом течении аллергической и смешанной БА.

Соискателем диссертации впервые оценена индукция иммунологической толерантности к аллергенам, которая достигается как при низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ, так и при высокодозовой внутрикожной АСИТ, изучена модуляция уровней IgE-антител и иммунорегуляторного цитокина интерлейкина-5, выявлены особенности секреции интерлейкина 8 и трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ) у пациентов изучаемых групп.

Впервые в Республике Беларусь изучены долгосрочные эффекты высокодозовой внутрикожной АСИТ, низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ при бронхиальной астме клинической практике. Выявлена зависимость продолжительности постиммунотерапевтической ремиссии от количества курсов АСИТ. Определён критический порог курсов в/к и с/п АСИТ для возникновения благоприятного исхода, определяемый как время постиммунотерапевтической ремиссии более 3 лет.

Научный вклад соискателя подтверждается участием в Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Новые перспективы в диагностике и лечении аллергических заболеваний» (Гомель 2017); XVII международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Студенческая медицинская наука XXI века» (Витебск 2017); IX научно-практической конференции «Актуальные вопросы респираторной

медицины» (Москва 2017); ежегодных научных сессиях сотрудников Витебского государственного медицинского университета «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» (Витебск 2018, 2019, 2020, 2021, 2122); 70 итоговой научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» (Витебск, 2018); VI Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (Смоленск, Российская федерация 2018); Республиканской конференции с международным участием «Новые методы диагностики и лечения аллергии и иммунодефицитов» (Витебск, 24 мая 2019 г); XI научно-практической конференции «Academic research in multidisciplinary innovation» (Амстердам, Нидерланды, 30 ноября – 3 декабря 2020); Республиканской конференции с международным участием «Инновационные технологии диагностики и лечения аллергии и иммунопатологии» (Витебск, 6-7 мая 2021 г.); III Республиканской конференции с международным участием «Витебская весна 2022: Инновации аллергологии и иммунологии», посвящённой памяти профессора Д.К. Новикова (Витебск, 12-13 мая 2022); IV Республиканской конференции с международным участием «Витебская весна 2023: Инновации аллергологии и иммунологии», посвящённой памяти профессора Д.К. Новикова (Витебск, 11-12 мая 2023, победитель конкурса исследователей).

**Конкретные научные результаты (с указанием их новизны и практической значимости), за которые соискателю может быть присуждена искомая ученая степень**

Научная, практическая и экономическая значимость результатов и основных научных положений диссертации заключается в проведении сравнительного анализа эффективности различных методов АСИТ и фармакотерапии при аллергической и смешанной БА с контролируемым и частично контролируемым течением; оценке их долгосрочной эффективности и безопасности; определении оптимальной продолжительности проведения предложенных методов АСИТ; оценке вклада факторов, оказывающих положительное и негативное влияние на эффективность АСИТ, приверженности терапии.

Диссертантом Сидоренко Е.В. получены принципиально новые научные результаты:

– впервые в условиях реальной клинической практики продемонстрирована высокая клиническая эффективность высокодозовой внутрикожной АСИТ и низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ смесью бытовых аллергенов при контролируемом и частично-контролируемом течении аллергической и смешанной БА, превышающая фармакотерапию;

– оценена индукция иммунологической толерантности к аллергенам, которая достигается как при низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ, так и при высокодозовой внутрикожной АСИТ, изучена модуляция уровней IgE-антител и иммунорегуляторных цитокинов –

интерлейкинов (IL-8, IL-5) и трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ );

– изучены долгосрочные эффекты высокодозовой внутрикожной АСИТ, низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ при БА в реальной клинической практике. Выявлена зависимость продолжительности постиммунотерапевтической ремиссии (3 года) от количества курсов АСИТ (3 и более);

– разработана и внедрена компьютерная программа AsthmaHelp (рег.№1539-КП в Национальном центре интеллектуальной собственности), обеспечивающей преемственность между врачами аллергологами-иммунологами стационаров и амбулаторно-поликлинического звена, динамический контроль за пациентами, коррекцию и персонализацию терапии БА.

Выполненный объем работы, использование современных методов диагностики, статистического анализа данных позволили получить достоверные результаты, сформулировать и обосновать выводы, логично вытекающие из представленного материала.

Заключение и практические рекомендации достоверно отражают содержание выполненного диссертационного исследования.

**Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

Диссертационное исследование Сидоренко Е.В. «Эффективность внутрикожной и сублингвально-пероральной аллергенспецифической иммунотерапии при бытовой бронхиальной астме» является самостоятельно выполненным научным трудом, в котором содержится решение научной задачи: сравнительная оценка ранней клинико-иммунологической и долгосрочной эффективности и безопасности высокодозовой внутрикожной и низкодозовой сублингвально-пероральной аллергенспецифической иммунотерапии с определением оптимальной продолжительности их проведения, что в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым Высшей аттестационной комиссией Республики Беларусь к кандидатским диссертациям.

Соискатель выполнил научные задачи посредством современных диагностических и статистических методов, внедрил в практическое здравоохранение компьютерную программу, разработанную на основе результатов диссертации.

Научная значимость результатов подтверждается публикациями полученных результатов в отечественных и зарубежных научных изданиях. По материалам диссертационной работы опубликована 19 научных работ (7,92 авторских листа), в том числе 9 статей в научных журналах, входящих в перечень ВАК Республики Беларусь (1 из них единолично) (6,42 авторских листа), которые соответствуют требованиям п.19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, что соответствует о высокой научной квалификации Е.В. Сидоренко и ее соответствии ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

## **Конкретные рекомендации по практическому использованию результатов диссертационного исследования**

Согласно результатам исследования, высокодозовая внутрикожная и низкодозовая сублингвально-пероральная аллергенспецифическая иммунотерапия могут быть использованы в лечении аллергической и смешанной бронхиальной астмы (в том числе у пациентов с ожирением либо сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких) с исходно контролируемым и частично контролируемым течением. Оба метода являются высоко безопасными в плане общих реакций. Рекомендуется проведение 3-х-летних курсов аллергенспецифической иммунотерапии, что приводит к длительности постиммунотерапевтической ремиссии 3 и более лет. Предпочтительным методом выбора при смешанной бронхиальной астме является низкодозовая сублингвально-пероральная аллергенспецифическая иммунотерапия, так как, и для пациента, и для системы здравоохранения сочетание затрат и эффективности в этом случае является оптимальным.

Практическое использование диссертационной работы Сидоренко Е.В. подтверждается разработкой и внедрением компьютерной программы «AsthmaHelp» (рег.№1539-КП в Национальном центре интеллектуальной собственности). Практическое использование результатов диссертационной работы Сидоренко Е.В. подтверждается актами внедрения в работу учреждений здравоохранения «Витебская областная клиническая больница», «Витебская городская центральная поликлиника», «Гродненская университетская клиника», «Гомельская областная клиническая больница», «4-я городская детская клиническая больница» г. Минск, в учебный процесс кафедр клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК и общей врачебной практики УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Следует остановиться на некоторых вопросах, требующих пояснений.

1. Прокомментируйте – почему исходный уровень специфического IgE влиял на результат АСИТ, а наличие кожной сенсibilизации нет.

2. Как вы оцениваете значимое снижение ИЛ-5 в группе без АСИТ. Стоит ли учитывать данный показатель как контрольный, если он с похожей тенденцией ведет себя и при АСИТ.

Тем не менее, эти вопросы не умаляют значения представленной работы, а автор достоин искомой степени. Приведенные вопросы не принципиальны, не влияют на положительное заключение по диссертации Сидоренко Е.В.

### **Заключение**

Диссертация Сидоренко Е.В. «Эффективность внутрикожной и сублингвально-пероральной аллергенспецифической иммунотерапии при бытовой бронхиальной астме» является самостоятельно выполненным, законченным научным трудом, посвящено изучению отдалённых результатов аллергенспецифической иммунотерапии бронхиальной астмы, направлено на оптимизацию результатов аллергенспецифической иммунотерапии. Работа выполнена согласно требованиям ВАК на достаточном клинико-лабораторном материале с использованием современных методов исследования, содержит новые, научно-обоснованные данные, совокупность которых позволяет

решить важную научно-практическую и социально-экономическую задачу аллергологии – повышении эффективности терапии бронхиальной астмы с целью снижения затрат на фармакотерапию, сокращения сроков пребывания в медицинских учреждениях и повышению уровня социальной адаптации и качества жизни пациентов с бронхиальной астмой, предупреждению прогрессирования бронхиальной астмы.

По своей научной новизне и практической значимости диссертация соответствует требованиям п. 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь № 560 от 17 ноября 2004 года (с дополнениями и изменениями согласно Указу Президента Республики Беларусь от 2 июня 2022 г. №190). Научная квалификация соискателя соответствует искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология и может быть присуждена за:

– Комплексную оценку ранней эффективности внутрикожного и сублингвально-перорального методов АСИТ, используемых при фенотипах аллергической и смешанной БА с исходно контролируемым или частично контролируемым течением, которая продемонстрировала снижение частоты и длительности обострений на 100% ( $p < 0,001$ ), снижение потребности в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия на 100% ( $p < 0,001$ ) и ингаляционных глюкокортикостероидов на 50% ( $p < 0,001$ ), повышение степени контроля астмы до полного ( $p < 0,001$ ) и улучшение качества жизни ( $p < 0,001$ );

– Выявление влияния высокодозовой, так и низкодозовой АСИТ на иммунологические показатели пациентов, заключающиеся в разнонаправленным изменением уровней IL-5 и TGF- $\beta$  ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ), снижением в 2-3 раза уровней IgE-антител у 50% пациентов и IL-8 у 100% пациентов по сравнению с фармакотерапией ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ );

– Доказательство возможности достижения долгосрочной толерантности к причинно-значимым аллергенам в течение 3-5 лет после завершения АСИТ в результате проведения 3-х-летних курсов внутрикожной или сублингвально-пероральной АСИТ ( $p < 0,001$ );

– Определение предпочтительного фенотипориентированного метода лечения с точки зрения соотношения затрат и эффективности, которым является сублингвально-пероральный метод АСИТ (требует меньших затрат денежных средств для достижения одного бессимптомного дня, удобен для пациентов, не требует частого посещения аллерголога, безопасен, демонстрирует высокую приверженность терапии);

– Идентификацию факторов, оказывающих негативное влияние на продолжительность постиммунотерапевтической ремиссии БА после завершения АСИТ, а именно: фенотипа смешанной БА ( $r = -0,741$ ), наличия у пациентов коморбидности (ожирение ( $r = -0,638$ ), хроническая обструктивная болезнь лёгких ( $r = -0,798$ ), продолжающийся контакт с аллергеном в быту ( $r = -0,813$ ) и позитивное влияние: высокая приверженность лечению ( $r = 0,943$ ,  $p < 0,001$ ), проведение АСИТ не менее 3-х лет ( $r = 0,839$ ,  $p < 0,001$ ) и разработку в рамках реализации программы цифровизации здравоохранения

компьютерную программу «AsthmaHelp», зарегистрированную в Национальном центре интеллектуальной собственности (рег.№1539-КП).

Научные положения, выводы и заключения автором обоснованы и могут быть эффективно использованы в практическом здравоохранении.

Отзыв обсужден и одобрен на расширенном заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» 03.05.2024г., протокол №7 в соответствии с приказом директора от 30.04.2024г. № 190-адм.

Сидоренко Е.В. выступила с докладом, состоялась дискуссия, на все заданные соискателю вопросы были получены исчерпывающие ответы.

Отзыв принят открытым голосованием.

В голосовании приняли участие 26 человек, в том числе: докторов медицинских наук – 2, докторов биологических наук – 1, кандидатов медицинских наук – 15, кандидатов биологических наук – 7, кандидатов технических наук – 1.

Результаты голосования: «за» – 26; «против» – нет; «воздержались» – нет.

Председатель:

Заместитель директора по научной работе  
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», д.м.н., профессор

  
В.М. Мицура

Эксперт:

Заместитель директора (по медицинской части)  
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ»,  
д.м.н., доцент

  
С.В. Зыблева

Секретарь:

Ученый секретарь,  
к.б.н.

  
Н.Н. Веялкина

Подписи Мицуры В.М., Зыблевой С.В., Веялкиной Н.Н. удостоверяю.  
Начальник отдела кадров ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» Мурашкина Л.В.

