

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Елены Владимировны Лошковой на тему «Клинико-иммунологические и генетические особенности хронических воспалительных заболеваний у детей. Оптимизация профилактических стратегий», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность изучения хронических неинфекционных заболеваний в детском возрасте объясняется с одной стороны их неуклонным ростом, с другой стороны изучение цитокиновой продукции (*IL-1β*, *IL-1Ra*, *TNF-α*, *INF-γ*, *IL-4*, *IL-10*), метаболизма витамина D (*25(OH)D*) как составного компонента иммунного ответа и их генетической регуляции (*IL1B C(+3953)T*, *IL1RN*VNTR*, *TNFA*G-308A*, *VDR*), при заболеваниях с различными механизмами воспаления (сахарный диабет, хронический аутоиммунный тиреоидит, целиакия, хронический пиелонефрит, ожирение с метаболическим синдромом, онкогематологические заболевания, ювенильный идиопатический артрит, бронхиальная астма) у детей с использованием ранее не применявшегося подхода, а именно выделения моделей воспаления необходимо для прогнозирования течения заболеваний, оценки риска реализации возможных осложнений, в том числе, однотипных для разных болезней, а также ожидаемого ответа на терапию с целью разработки профилактических стратегий.

Цитокины играют важную роль в развитии острого и хронического воспаления, являясь его интегративным показателем, то *25(OH)D* контролирует иммунные реакции на всех этапах воспалительного процесса, и нарушение выработки цитокинов, негативное влияние низкой обеспеченности *25(OH)D* связано с активностью воспаления при различных заболеваниях.

Диссертационная работа построена на анализе значительного объема клинического материала, так, 1169 пациентов выбраны для изучения генов цитокинов и экспрессии их конечного продукта и 2427 детей включены в исследование с целью изучения частоты гиповитаминоза D в общей когорте детей и подростков, а также при хронических заболеваниях для разработки алгоритмов профилактики низкой обеспеченности витамином D.

Автором подтверждена научная гипотеза о том, что хронические воспалительные заболевания детского возраста, входящие в аутоиммунную, микробную, лимфопролиферативную модели воспаления и их общие осложнения (нарушение функции почек, артериальная гипертензия, грамотрицательная

бактериальная инфекция) характеризуются активной выработкой провоспалительных медиаторов - IL-1 β , IL-4 и TNF- α и противовоспалительного IL-1Ra. Метаболическую модель воспаления отличает повышение синтеза TNF- α , IL-1 β и IL-10, аллергическую - IL-1 β и IL-4. Установлено, что тяжелые клинические проявления, осложнения и неудовлетворительный ответ на лечение изучаемых хронических воспалительных заболеваний и их моделей регулируется геномными механизмами, в том числе, генами цитокинов (IL1B C(+3953)T, IL1RN VNTR и TNFA*G-308A) и геном VDR.

В результате проведенного исследования выявлены группы риска по формированию гиповитаминоза D и впервые описаны генотипы полиморфизмов (TaqI, FokI, BsmII) гена VDR, ассоциированные с неблагоприятным течением, формированием осложнений и отсутствием эффекта от дотации холекальциферола при муковисцидозе, бронхиальной астме и ювенильном идиопатическом артрите.

Важным практическим результатом диссертационной работы Е.В. Лошковой была разработка алгоритма персонализированного мониторинга уровня 25(OH)D и подбора дозы холекальциферола с учетом комплекса экзогенных, эндогенных и генетических факторов при муковисцидозе (МВ), бронхиальной астме (БА) и ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА). Предложенный алгоритм научно обоснован и предполагает определение исходного уровня кальцидиола всем детям, начиная с первого года жизни и до 18 лет. Особо необходимо отметить, что среди практически здоровых детей кальцидиол должен определяться раз в год в зимний сезон года после 3-х лет, при выявлении гиповитаминоза: в зависимости от исходного уровня 25(OH)D от 2 до 4 раз в год.

Алгоритм профилактики гиповитаминоза D при МВ, БА, ЮИА отличается от рекомендуемых здоровым детям и зависит от возраста ребенка, времени года и носительства генетических вариантов гена VDR и может быть использован на территории всех регионов РФ.

Результаты научно-квалификационной работы Е.В. Лошковой представлены в 38 публикациях, включенных в Перечень ВАК Минобрнауки России, двух монографиях и клинических рекомендациях, утвержденных Министерством здравоохранения РФ. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Таким образом, анализ автореферата позволяет заключить, что диссертация Лошковой Елены Владимировны «Клинико-иммунологические и генетические особенности хронических воспалительных заболеваний у детей. Оптимизация профилактических стратегий», представленная на соискание ученой степени

