

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.3.054.01

на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 15 октября 2023 г., № 4

О присуждении **Лошковой Елене Владимировне**, гражданке Российской Федерации ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация на тему: **«Клинико-иммунологические и генетические особенности хронических воспалительных заболеваний у детей. Оптимизация профилактических стратегий»** по специальности: **3.1.21. Педиатрия** принята к защите 04 июля 2023г., протокол № 2-б диссертационным советом 21.3.054.01 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, № 561/нк от 03.06.2021г.

Соискатель **Лошкова Елена Владимировна**, 1981 года рождения, в 2004 году закончила педиатрический факультет ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по специальности «Педиатрия». В 2009 году защитила кандидатскую диссертацию по специальности «педиатрия» и «генетика».

С 10 февраля 2022 года Лошкова Елена Владимировна прикреплена к государственному бюджетному учреждению здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» для подготовки диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

В сентябре 2023 года Лошковой Е.В. присвоили звание доцента по специальности «Педиатрия»

В период подготовки диссертации Лошкова Елена Владимировна работала в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» в отделе наследственных и метаболических заболеваний в должности старшего научного сотрудника.

Лошкова Е.В. с февраля 2024 года по настоящее время работает заместителем главного врача по клинико-экспертной работе ГБУЗ Московской области Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области.

Диссертация выполнена в отделе наследственных и метаболических заболеваний ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области».

Научный консультант

Кондратьева Елена Ивановна - д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующий кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

Официальные оппоненты:

- **Вялкова Альбина Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской педиатрии.
- **Мельникова Ирина Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», заведующий кафедрой педиатрии №1.

- **Петрайкина Елена Ефимовна** – доктор медицинских наук, доцент, директор Российской детской клинической больницы – филиала ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эндокринологии Педиатрического факультета, Заслуженный врач РФ.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «**Уральский государственный медицинский университет**» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Положительный отзыв составлен доктором медицинских наук, профессором Царьковой С.А., заведующим кафедрой поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России и утвержден ректором доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН О.П. Ковтуном.

Соискатель имеет 38 статей, в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК, из них 24 статьи, индексируются в базе данных Scopus, кроме того, опубликовано 15 тезисов. Результаты работы представлены в материалах двух монографий и клинических рекомендациях, утвержденных Министерством здравоохранения РФ.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Результаты поиска ассоциации полиморфных вариантов генов воспаления с клинико-лабораторными признаками ожирения в детском возрасте / Е.И. Кондратьева, Н.П. Степаненко, **Е.В. Лошкова**, Н.В. Тарасенко, Г.Н. Янкина, С.В. Мозгонова, И.А. Деев. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 5. С. 93-101. – 9/1,2 с. ИФ – 0,561.

2. Месалазин-индуцированная эозинофильная пневмония у мальчика 15 лет с язвенным колитом / Г.Н. Янкина, Л.В. Горленко, **Е.В. Лошкова**, Е.И. Кондратьева, Е.Ю. Тютеева, А.А. Терентьева, В.А. Желев, Е.В. Михалев, Т.А.

Шемякина, Т.С. Кривоногова, Н.А. Рыжакова, Е.В. Романова // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18. – № 3. С. 245–257. – 13/1,08 с. ИФ – 0,756.

3. Vitamin D Status in Russian Children and Adolescents: Contribution of Genetic and Exogenous Factors. / E.I. Kondratyeva, I.N. Zakharova, N.A. Ilenkova, L.Y. Klimov, N.V. Petrova, A.E. Zodbinova, E.K. Zhekaite, V.V. Chikunov, S.V. Dolbnya, A.Y. Voronkova, V.D. Sherman, **E.V. Loshkova**, Y.L. Melyanovskaya, R.M. Budzinskiy, V.A. Kuryaninova, S.I. Kutsev (2020) // Front. Pediatr. 8:583206. 8/0,25 с.

4. Оценка обеспеченности витамином D детей Москвы и Московской области / Е.И. Кондратьева, **Е.В. Лошкова**, И.Н. Захарова, Ю.Ф. Шубина, Е.К. Жекайте, В.С. Никонова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – № 2. С. 78-84. – 6/1,0 с. ИФ – 0,855.

5. Влияние пищевого фактора на сывороточный уровень витамина D у детей с бронхиальной астмой, ювенильным ревматоидным артритом и муковисцидозом / Н.А. Ильенкова, Т.Ю. Максимычева, Е.И. Кондратьева, Ю.Л. Мизерницкий, Л.Я. Климов, Н.С. Подчерняева, В.В. Чикунов, С.В. Долбня, Е.К. Жекайте, **Е.В. Лошкова**, С.Э. Дьякова, Л.В. Степанова, Е.П. Шитьковская, А.Э. Зодьбинова, Т.Н. Сорвачева // Вопросы детской диетологии. – 2021. – Т. 19. – №4. С. 5–14. – 10/0,66 с. ИФ – 0,601.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Горелова А.В., заместитель директора по научной работе ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

2. Отзыв от доктора биологических наук Глотова А.С., заведующего отделом геномной медицины им. В.С. Баранова ФГБНУ «НИИ АГИР им. Д.О.

Отта» Минздрава России, г. Санкт-Петербург. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

3. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Корниенко Е.А., профессора кафедры детских болезней им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, г. Санкт-Петербург. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

4. Отзыв от доктора медицинских наук Лавровой А.Е., директора института педиатрии Университетская клиника ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

5. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Налетова А.В., заведующего кафедрой педиатрии №2 ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, г. Донецк. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

6. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН Рычковой Л.В., директора ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ г. Иркутск. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

7. Отзыв от доктора медицинских наук, доцента, Шахова Н.В., заведующего кафедрой педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России г. Барнаул. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными учеными в соответствующей отрасли медицинской науки и имеющими публикации в сфере педиатрии, а ведущая организация признана своими достижениями в медицине и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– **установлены** особенности клинического течения заболеваний с аутоиммунным (сахарный диабет 1 типа, хронический аутоиммунный

тиреоидит, целиакия), микробным (муковисцидоз, хронический пиелонефрит), лимфопролиферативным (онкогематологические заболевания), метаболическим (ожирение, снижение минеральной плотности кости) характером воспаления, которые были выделены в модели воспаления и их осложнений (артериальной гипертензии, грамотрицательной бактериальной инфекции, нарушения функции почек) в зависимости от продукции цитокинов и их генетического контроля;

– **выявлены** генотипы полиморфизмов генов *IL1B* C(+3953)T, *IL1RN**VNTR, *TNFA**G-308A, ассоциированные с неблагоприятными исходами (формирование нарушений функции почек, артериальной гипертензии, грамотрицательной инфекции) при сахарном диабете 1 типа, целиакии, хроническом аутоиммунном тиреоидите, муковисцидозе, хроническом пиелонефрите, Т-клеточном остром лимфолейкозе. Выявлены группы риска по реализации гиповитаминоза D у детей с хроническими заболеваниями;

– **доказано**, что мониторинг уровня кальцитриола показан всем проживающим на территории РФ, как практически здоровым, так и лицам с отклонениями в состоянии здоровья, начиная с первого года жизни и до 18 лет, а профилактическая доза холекальциферола должны быть подобрана в соответствии с алгоритмами персонализированной профилактики, основанными на анализе комплекса экзогенных (сезон года, регион проживания, доза холекальциферола) и эндогенных (состояние здоровья, возраст, полиморфизмы гена *VDR*).

Научная новизна исследования заключается в том, что:

– **установлены** по результатам ретро- и проспективных исследований на большом клиническом материале особенности воспалительных реакций и впервые определены клинические и прогностические (иммунологические и генетические) факторы формирования фенотипов хронических заболеваний с различным характером воспаления и факторы риска неблагоприятных исходов.

– **впервые применен** подход формирования моделей воспаления (аутоиммунной, микробной, метаболической, аллергической и лимфопролиферативной), что позволило выявить особенности цитокинового профиля и генетического контроля воспаления. На основе дизайна: исследование влияния гена на количество продукта его экспрессии – цитокина и далее на фенотип заболевания, впервые определены молекулярно-генетические и иммунологические предикторы неблагоприятного течения хронических воспалительных заболеваний.

– **установлено**, что генотипы полиморфных вариантов генов иммунного ответа: ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т, А2А2 гена *IL1RN*VNTR*, GG гена *TNFA*G-308A* ассоциированы с повышенной выработкой IL-1 β , TNF- α , что определяет неблагоприятное течение хронических воспалительных заболеваний в детском возрасте с формированием общих осложнений (нарушение функции почек, артериальная гипертензия, граммотрицательная бактериальная инфекция), которые могут определять неблагоприятный прогноз заболевания; а также низкая обеспеченность витамином D, который является неотъемлемым участником воспаления как среди здоровых детей, так и детей с хроническими заболеваниями.

– **выделены** группы риска по развитию неблагоприятных исходов и формирования фенотипов хронических заболеваний в детском возрасте, группы риска по низкой обеспеченности витамином D с учетом классов и отдельных заболеваний согласно классификации МКБ-10, возраста пациентов и сезона года.

– **установлены** молекулярные предикторы (полиморфизмы генов *IL1B*, *IL1RN*, *TNFA*, *VDR*) формирования «тяжелых» фенотипов изучаемых заболеваний, их осложнений и резистентности к саплементации холекальциферолом.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что:

– **разработана** новая научная концепция использования моделей воспаления, (аутоиммунная, лимфопролиферативная, микробно-воспалительная,

метаболическая, аллергическая) базирующаяся на изучении цитокинового воспаления и его молекулярно-генетического контроля. На основании проведенного исследования показано влияние модуляции иммунного ответа, регулируемого цитокинами и их генами, на клиническое течение изучаемых заболеваний.

– **предложены** новые предикторы (цитокины, кальцидиол, генотипы полиморфных вариантов генов иммунного ответа ТТ гена *IL1B* C(+3953)T, A2A2 гена *IL1RN**VNTR, GG гена *TNFA**G-308A, ТТ полиморфного варианта с.1206T>C(A>G) TaqI гена *VDR*, AA полиморфизма BsmII (с.1174+283G>A) гена *VDR*, ТТ полиморфизма с.152T>C FokI гена *VDR*) для прогнозирования течения изучаемых заболеваний и их осложнений. Установлены генотипы полиморфных вариантов генов цитокинов и *VDR*, предрасполагающие к развитию микробно - воспалительных заболеваний, их проявлений, а также общих осложнений (нарушение функции почек, артериальная гипертензия, граммотрицательная бактериальная инфекция) на фоне заболеваний с различным генезом воспаления.

– **решена** научная проблема изучения формирования фенотипов хронических заболеваний и моделей воспаления, объединяющих заболевания с общим механизмом воспалительных реакций, их неблагоприятные исходы для разработки программы оптимизации профилактических стратегий на основе комплексного изучения клинических, иммунологических и генетических факторов в детском возрасте.

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, граммотрицательная 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*.

– **разработан** новый научно-обоснованный подход в стратегии профилактики гиповитаминоза D. Получены новые данные о частоте низкой обеспеченности витамином D среди многочисленной когорты здоровых детей и при хронической патологии. Выделены хронические заболевания с высокой частотой гиповитаминоза D. Дана комплексная оценка влияния экзогенных и эндогенных, в том числе, генетических факторов на обеспеченность витамином D при различных заболеваниях у детей.

– **разработанный** дифференцированный подход к профилактике низкой обеспеченности 25(OH)D при муковисцидозе, бронхиальной астме и ювенильном идиопатическом артрите является научно-обоснованным благодаря комплексному изучению экзогенных, эндогенных и генетических факторов.

Значение полученных результатов для практики подтверждается тем, что:

- **предложенные** иммунологические (*IL-1β*, *IL-1Ra*, *TNF-α*) и молекулярно-генетические предикторы (полиморфизмы генов *IL1B*, *IL1RN*, *TNFA*, *VDR*) неблагоприятного течения хронических заболеваний позволяют шире использовать иммунологические и генетические методы диагностики в педиатрической практике.
- **полученные новые знания** о том, что выраженная провоспалительная модуляция иммунного ответа характерна для носителей генотипов: TT гена *IL1B* C(+3953)T, A2A2 гена *IL1RN**VNTR, GG гена *TNFA**G-308A, что определяет прогноз и формирование осложнений (нарушение функции почек, артериальная гипертензия, граммотрицательная бактериальная инфекция), могут быть использованы для определения указанных маркеров

в клинической практике.

- **разработанная** программа диспансеризации детей с высокой частотой низкой обеспеченности витамином D рекомендует ежегодное исследование уровня 25(OH)D при таких заболеваниях как церебральный паралич, воспалительные заболевания кишечника, дети, имевшие в анамнезе заболевания перинатального периода, онкологические заболевания, хроническая болезнь почек, ЮИА, недоношенные дети, сахарный диабет 1 типа.
- **разработанная и внедренная** дифференцированная система профилактики гиповитаминоза D обосновывает необходимость обследования пациентов с МВ, БА и ЮИА, имеющих снижение уровня 25(OH)D, неудовлетворительный ответ на саплементацию витамином D и определение: генотипа ТТ полиморфного варианта с.1206T>C(A>G) TaqI, и генотипа АА полиморфизма BsmII (с.1174+283G>A) гена *VDR*, а для МВ – дополнительно генотипа ТТ полиморфизма с.152T>C FokI гена *VDR* для персонализированной коррекции профилактической дозы холекальциферола.

Оценка достоверности результатов исследования обеспечивается достаточным и репрезентативным объемом выборок обследованных пациентов, использованием современных и адекватных методов исследования, использованием современных методов статистической обработки полученных данных в соответствии с критериями доказательной медицины. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации имеют высокую степень обоснованности, грамотно интерпретированы.

Личный вклад соискателя: Автор лично участвовал во всех этапах выполнения диссертационного исследования, в том числе, проводил иммунологические и генетические исследования, анализ когорты пациентов. Автором проведена стратификация пациентов для проведения исследования, сформирована база данных с последующим анализом полученных результатов, проведена статистическая обработка результатов и подготовка основных

публикаций по выполненной работе. Автором самостоятельно сформулированы выводы и практические рекомендации по итогам проведенного исследования.

По теме диссертации Е.В. Лошковой опубликовано 38 статей в научных рецензируемых изданиях, включенных в Перечень ВАК Минобрнауки России. Публикации полностью отражают содержание диссертации.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Лошковой Елены Владимировны на тему «Клинико-иммунологические и генетические особенности хронических воспалительных заболеваний у детей. Оптимизация профилактических стратегий» соответствует квалификационным требованиям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства РФ от 25.01.2024г. №62), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук.

На заседании 15 октября 2023г. диссертационный совет принял решение присудить Лошковой Елене Владимировне ученую степень доктора медицинских наук по специальности: 3.1.21. Педиатрия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 7 докторов наук по специальности 3.1.21. Педиатрия рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 18 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 15, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета 21.3.054.01
д.м.н., профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.3.054.01
д.м.н., профессор
«15» октября 2024 г.



Захарова Ирина Николаевна

Зыков Валерий Петрович