

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы 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 темы представленной диссертации обусловлена высокой распространенностью хронических неинфекционных заболеваний в детском возрасте и ежегодно растущей выявляемостью орфанных заболеваний. Для исследований автором выбраны заболевания, которые включают несколько механизмов воспаления: аутоиммунный при сахарном диабете 1 типа, целиакии, хроническом аутоиммунном тиреоидите, ювенильном идиопатическом артрите; лимфопролиферативный при онкогематологических заболеваниях; микробно-воспалительный при хроническом пиелонефрите и муковисцидозе; метаболический при ожирении и снижении минеральной плотности кости; аллергический при бронхиальной астме. Изучение особенностей клинического течения отдельных заболеваний, выделения моделей воспаления, их общих осложнений, идентификация иммунологических, генетических предикторов неблагоприятного течения и анализ влияния генов на экспрессию их конечного продукта необходимы для разработки персонализированных профилактических подходов.

Избранные диссертантом клинические, иммунологические и молекулярно-генетические методы исследования современны и информативны, полностью соответствуют поставленным задачам и позволили автору обосновать научные положения, выводы и рекомендации. Результаты исследования достоверны, представлены на значительном клиническом материале (3596 детей) с использованием современных методов исследования. Выводы соответствуют цели и поставленным задачам исследования. На основании полученных результатов сформулированы практические рекомендации для внедрения в клиническую практику и учебный процесс.

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью современных программ в соответствии с международными стандартами.

Выявлено, что аутоиммунная, микробная и лимфопролиферативная модели воспаления характеризуются повышенным содержанием трех провоспалительных медиаторов (IL-1 β , TNF- α и IL-4), аллергическая модель воспаления реализуется с повышением продукции двух цитокинов (IL-1 β и IL-4). Для лимфопролиферативной и микробной моделей характерно увеличение концентрации противовоспалительного цитокина – IL-10. Повышенное содержание IL1Ra наблюдается при аутоиммунной и метаболической моделях воспаления. Впервые

установлено, что как отдельные фенотипы (хронический пиелонефрит, хроническая *Ps. aeruginosa* инфекция легких при муковисцидозе, фебрильная нейтропения на фоне онкогематологических заболеваний), так и заболевания, составляющие микробную модель воспаления (OR=2,44; p=0,036), а также общие осложнения (нарушение функции почек, артериальная гипертензия, грамотрицательная бактериальная инфекция) ассоциированы с минорным генотипом A2A2 гена *IL1RN*VNTR*.

Установлена частота низкой обеспеченности витамином D среди детей Московского региона и выявлены группы риска по развитию гиповитаминоза D при хронических неинфекционных заболеваниях, а также влияние возраста и сезона года. В многоцентровом исследовании показано, что ряд генотипов гена *VDR* (CC TaqI, TT FokI, AA BsmI) ассоциирован с развитием фенотипов тяжёлого, осложненного течения заболеваний, гиповитаминозом D и отсутствием ответа на саплементацию холекальциферолом. В частности установлено, что данные генотипы ассоциированы с развитием мекониевого илеуса, хронической *Ps. aeruginosa* инфекции, хронической инфекции легких, вызванной неферментирующей грамотрицательной микрофлорой, снижения функции легких, цирроза печени с портальной гипертензией при муковисцидозе; «атопического марша» при бронхиальной астме; системного начала, полиартикулярного варианта поражения суставов, увеита при ювенильном идиопатическом артрите.

Практическая значимость работы заключается в предложенных автором алгоритмов мониторинга и персонализированной профилактики гиповитаминоза D с учетом комплекса экзогенных (сезон года, возраст, саплементация холекальциферолом) и эндогенных (возраст, заболевание, полиморфизмы гена *VDR*) факторов на примере трех моделей воспаления, включивших муковисцидоз как самое частое орфанное заболевание, протекающим с хроническим микробным воспалением, ювенильный идиопатический артрит как наиболее частое аутовоспалительное заболевания детского возраста, бронхиальную астму как самое частое хроническое заболевания легких с аллергическим воспалением.

Автореферат оформлен в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11 – 2011, содержит исчерпывающую и хорошо иллюстрированную информацию по основным положениям выполненного исследования. В нем обоснована актуальность темы, показана степень разработанности, четко сформулированы цель и задачи, определены новизна и практическая значимость. В целом содержание автореферата дает полное представление о работе, принципиальных замечаний нет.

Материалы диссертации представлены в 38 статьях, опубликованных в научных рецензируемых изданиях, включенных в Перечень ВАК Минобрнауки России, а также входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования: *Scopus*,

Research Gate, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar EBSCO, а также в двух монографиях и клинических рекомендациях, утвержденных Министерством здравоохранения РФ.

Таким образом, автореферат диссертации Елены Владимировны Лошковой на тему «Клинико-иммунологические и генетические особенности хронических воспалительных заболеваний у детей. Оптимизация профилактических стратегий», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, изложен на высоком научном уровне в полном соответствии с пунктом 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 25.01.2024 г.), предъявляемым ВАК Минобрнауки РФ к диссертациям на соискание ученой степени, а её автор Лошкова Елена Владимировна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Согласна на сбор, обработку, хранение, размещение в сети «Интернет» моих персональных данных, необходимых для работы диссертационного совета 21.3.054.01. (Приказ Минобрнауки России №1 от 09.01.2020).

Директор
Федерального
государственного бюджетного научного
учреждения «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека», доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАН



Рычкова Любовь Владимировна

13.09.24г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ)

Адрес: 664003, Россия, Иркутская область, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, iphr@sbamsr.irk.ru, <https://health-family.ru/ru/>, телефон: (3952) 20-76-36