

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Мельниковой Ирины Михайловны, заведующей кафедрой педиатрии №1 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России на диссертацию Лошковой Елены Владимировны «Клинико-иммунологические и генетические особенности хронических воспалительных заболеваний у детей. Оптимизация профилактических стратегий», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность темы выполненной работы

Среди детского населения, согласно многочисленным исследованиям, продолжается рост заболеваемости, как общей, так и впервые выявленной, а также распространенности хронической патологии на фоне снижения обращаемости за медицинской помощью. В настоящее время как никогда актуально рассмотрение патогенеза различных заболеваний с позиции типовых патологических процессов. В свою очередь, наиболее универсальным типовым патологическим процессом является воспаление. Накопились убедительные данные об участии отдельных звеньев воспалительного каскада при ряде заболеваний, которые не имеют клинических синдромов воспаления. В последние годы возрос интерес к плеiotропным эффектам витамина D, т.к. в ряде исследований выявлена ассоциация его низких значений с повышенным риском некоторых внескелетных патологий, включая определенные виды рака, инфекций, аутоиммунных, сердечно-сосудистых заболеваний и др. Известно, что витамин D участвует в транскрипции около 200 генов. Тем не менее особенно актуально проведение крупномасштабных исследований, чтобы определить, насколько целесообразно включение витамина D в схемы лечения, каковы оптимальные алгоритмы назначения препарата при хронических заболеваниях детского возраста.

Представляет значимый научный и практический интерес исследование различных моделей воспаления заболевания в детском возрасте: аутоиммунный - при целиакии, сахарном диабете (СД) 1 типа, хроническом аутоиммунном тиреоидите (ХАИТ); лимфопролиферативный - при онкогематологических заболеваниях (ОГЗ); микробно-воспалительный - при хроническом пиелонефрите и муковисцидозе; метаболический - при ожирении и снижении минеральной плотности кости.

Аутоиммунное воспаление, манифестирующее в детском возрасте, имеет склонность к формированию синдрома и осложнений, влияющих на качество и продолжительность жизни пациента в будущем. Продолжаются

исследования эффективности биологических препаратов для контроля СД 1 типа и терапии его осложнений.

Лимфопролиферативное воспаление, с одной стороны, значительно лучше контролируется таргетными противоопухолевыми препаратами, с другой, существование гетерогенного клеточного микроокружения опухоли, резистентные формы рака, развитие осложнений на фоне глубокой иммуносупрессии требует уточнения генетических механизмов цитокиновой регуляции у детей. Как показывает клиническая практика лекарственные препараты, в частности, ритуксимаб и белимумаб демонстрируют эффективность при ряде онкогематологических заболеваний.

Микробное воспаление при муковисцидозе имеет прогрессирующий характер, что приводит к раннему катастрофическому снижению функции легких у детей, являясь основной причиной для трансплантации органов. При хроническом пиелонефрите у 1,5-3,3% детей микробное воспаление реализуется в хроническую болезнь почек, которая характеризуется прогрессивным течением.

Распространенность метаболических воспалительных заболеваний в детском возрасте продолжает ежегодно увеличиваться во всем мире. На примере ожирения это прослеживается наиболее отчетливо, поскольку глобальная его распространенность за последние 40 лет выросла (с долей процента до 6-8%), в том числе, среди детей. Необходимо отметить, что на протяжении последних 4 лет на фоне вирусной пандемии, именно дети с ожирением оказались наиболее уязвимыми, как в отношении тяжелого мультисистемного воспалительного процесса, так и летального исхода. Причём, частота таких неблагоприятных исходов увеличивается в когорте детей с ожирением в 8-10 раз. Снижение минеральной плотности кости довольно распространено как среди практически здоровых детей (0,5-1,0%), так и на фоне хронических заболеваний в 15,0-30,0%.

Аллергическое воспаление, манифестируя сразу после рождения, при сохранении неблагоприятных факторов и триггеров, прогрессирует с возрастом («атопический марш») с изменением спектра сенсibilизации, нарастанием тяжести течения, что требует назначения генно-инженерных биологических, в том числе антицитокиновых препаратов, поиска новых терапевтических мишеней.

Цитокины являются облигатным компонентом любого иммунного ответа, а кальцитриол (25(OH)D) контролирует иммунные реакции на всех этапах воспалительного процесса. Современные данные литературы свидетельствуют, что нарушение выработки цитокинов и низкая обеспеченность кальцитриолом (25(OH)D) ассоциированы с высокой активностью воспаления при целом ряде хронических воспалительных заболеваний. В свою очередь функциональная активность цитокинов находится под контролем соответствующих генов, по этой причине риск, скорость, выраженность, исход патологического процесса, реализация осложнений и ответ на терапию неодинаков у конкретного ребенка и требует

разработки индивидуального прогноза, а также профилактических и терапевтических подходов.

В связи с этим диссертационное исследование, проведенное Еленой Владимировной Лошковой, целью которого явилось определение особенностей формирования фенотипов хронических заболеваний и моделей воспаления, их неблагоприятных исходов для разработки программы оптимизации профилактических стратегий на основе комплексной оценки клинических, иммунологических и генетических факторов у детей, представляет решение актуальной проблемы педиатрии, имеющей важное научное и практическое значение.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность результатов и научных положений, сформулированных автором, основывается на согласованности данных проведенного исследования и научных выводов. Дизайн исследования и методы спланированы в соответствии с поставленной целью и задачами исследования и отвечают необходимым требованиям научно-квалификационных работ. Размер выборки определил достоверность полученных результатов.

Исследования проведены на большом клиническом материале – для изучения генетической регуляции выработки цитокинов обследовано 1169 детей, выполнено 9916 иммунологических и молекулярно-генетических исследований. Для оценки обеспеченности витамином D, разработки алгоритмов скрининга и профилактики обследовано 2427 детей с использованием 2 дизайнов: многоцентровое, проспективное, продольное, когортное, открытое, сравнительное исследование и одномоментное, неконтролируемое, диагностическое, кросс-секционное исследование. Результаты выполненного исследования представлены в рецензируемых изданиях, индексируемых в международных базах данных и доложены на российских и международных конференциях.

Таким образом, диссертант аргументированно и грамотно сформулировала научные положения, выводы и практические рекомендации, четко соответствующие цели и задачам научно-квалификационной работы.

Новизна и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Лошковой Е.В. основана на 13-летнем научном анализе достаточного объема клинического материала, который включил в себя результаты ретроспективного и проспективного

исследования 3596 детей характеризуется высокой степенью научной новизны.

Автором впервые определены особенности про- и противовоспалительного ответа, зависящие от генотипа полиморфного варианта генов цитокинов (ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т, А2А2 гена *IL1RN**VNTR, АА гена *TNFA**G-308А) при аутоиммунной, микробной, метаболической и лимфопролиферативной моделях воспаления. Впервые выявлены молекулярные предикторы неблагоприятного течения хронических воспалительных заболеваний в детском возрасте с формированием общих проявлений и осложнений.

Важным в плане научных достижений диссертационной работы Лошковой Е.В. является описание ассоциаций минорного генотипа А2А2 генетического варианта *IL1RN**VNTR с увеличением риска реализации микробной модели воспаления, нарушением функции почек, артериальной, грамотрицательной бактериальной инфекцией.

Безусловной научной новизной исследования является определение высокой частоты низкой обеспеченности витамином D в общей когорте детей и подростков в возрасте до 18 лет (81,3%), а также на фоне хронических заболеваний (выше 90%). Автором впервые показано, что выраженный дефицит витамина D среди детей чаще наблюдается при онкологических заболеваниях (41,7%), хронической болезни почек (19,4%), сахарном диабете 1 типа (16,7%), ювенильном идиопатическом артрите (15,5%), анемии (14,8%), воспалительных заболеваниях кишечника (10,3%), а также у детей, рожденных недоношенными (7,9%).

Значительный интерес в научном плане представляют новые данные фундаментального и прикладного характера, показывающие ассоциации минорных генотипов гена *VDR* с тяжелым, осложненным течением муковисцидоза, бронхиальной астме и ювенильном идиопатическом артрите, а также со снижением обеспеченности витамином D и низкой эффективностью саплиментации колекальциферолом, что послужило основой для разработки и обоснования алгоритмов проведения скрининга на гиповитаминоз D и его профилактики.

Полученные в рамках диссертационной работы Лошковой Е.В. данные существенно расширяют имеющиеся на сегодняшний день сведения об обеспеченности витамином D как среди здоровых лиц, так и страдающих различными заболеваниями, в итоге автором выявлены отдельные заболевания и возрастные категории пациентов, которым должна проводится профилактика гиповитаминоза D с учетом возраста и сезона года.

Полученные Лошковой Е.В. результаты определяют новизну исследования в рамках специальности 3.1.21 - Педиатрия и областей исследования п. 3 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию

внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности», п. 5 «Разработка научных, методологических и практических подходов к ведению детей с врожденными пороками развития, наследственно обусловленными болезнями и нарушениями обмена веществ».

Таким образом, новизна и достоверность результатов исследования, основных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Лошковой Е.В., не вызывает сомнений.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Результаты исследования освещены в 38 публикациях, в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК, в том числе, в 24 статьях, индексируемых в международных реферативных базах данных и системах цитирования: Scopus, Web of Science, Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO Publishing, East View Information Services, Research Gate, Google Scholar, в том числе Q1 – 2, Q3 – 8, Q 4 – 13, а также 15 тезисов. Результаты работы представлены в 2 научных монографиях и методических рекомендациях, утвержденных Министерством здравоохранения РФ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Основные положения и выводы диссертации Лошковой Е.В. рекомендуется использовать в учебном процессе в дополнительных профессиональных программах профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей, а также в рамках аккредитации специалистов по специальности Педиатрия, а также в рабочих программах обучения студентов медицинских ВУЗов и врачей-ординаторов. Кроме того, полученные результаты и практические рекомендации могут быть использованы в практической деятельности врачей-педиатров первичного звена здравоохранения регионов Российской Федерации.

На основании полученных данных созданы и утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации клинические рекомендации, которые используются в образовательном процессе в рамках основных и дополнительных программ высшего медицинского образования, а также лечебно-профилактической работе клинических баз, на территории которых проводилась данная работа.

Автор рекомендует при оказании специализированной медицинской помощи детям с сахарным диабетом 1 типа, целиакией, хроническим аутоиммунным тиреоидитом, муковисцидозом, хроническим пиелонефритом, метаболическим синдромом определять полиморфные варианты изучаемых генов цитокинов для уточнения прогноза неблагоприятных исходов

(формирование нарушений функции почек, артериальной гипертензии, граммотрицательной инфекции) с целью оптимизации лечебной тактики.

Лошкова Е.В. выделила группы риска по развитию гиповитаминоза D среди хронических заболеваний детей и разработала алгоритмы скрининговой диагностики и профилактики гиповитаминоза D среди практически здоровых детей и пациентов с муковисцидозом, бронхиальной астмой, ювенильным идиопатическим артритом при оказании первичной амбулаторно-поликлинической и специализированной медицинской помощи. Установленные ассоциативные связи между фенотипами трех заболеваний (муковисцидоз, бронхиальная астма, ювенильный идиопатический артрит) и полиморфизмами гена *VDR* имеют значение для прогноза заболеваний и понимания резистентности к саплементации колекальциферолом.

Оценка структуры и содержания диссертации, её завершенности в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертационная работа Лошковой Е.В. представляет собой завершенное исследование, оформлена в соответствии с ГОСТом Р 7.0.11-2011 и состоит из введения, 7 глав (обзор литературы, описание материала и методов исследования, 4 главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 175 таблицами и 49 рисунками, включает 589 источников литературы по изучаемой проблеме, из них 54 отечественных и 535 – зарубежных авторов.

Во введении диссертации изложены актуальность проблемы, цель и задачи исследования, научная новизна работы, основные положения, выносимые на защиту, внедрение результатов работы в практику, связь с научными программами, апробация результатов исследования.

Обзор литературы систематизирован, изложен в доступной форме, включает в себя достаточное количество зарубежных и отечественных источников, посвященных клиническим эффектам цитокинов, 25(OH)D и генам модификаторам иммунного ответа при заболеваниях с разными механизмами воспаления (аутоиммунное, микробное, лимфопролиферативное, метаболическое) в детском возрасте. В резюме обзора обосновывается целесообразность выполнения диссертационной работы.

В главе «Материалы и методы исследования» детально представлена методология работы. Дизайн исследования и полученный в процессе работы фактический материал базируется на репрезентативных наблюдениях. Приведенные в данной главе сведения раскрывают сущность диссертационного исследования. Представлены статистические методы, примененные для анализа полученного фактического материала. Используемые методы статистического анализа, позволяют получить объективные достоверные результаты.

В 3 главе анализируется уровень цитокинов в зависимости от клинических фенотипов заболеваний, моделей воспаления и однотипных неблагоприятных исходов. Автором убедительно обосновано, что микробная модель воспаления включает заболевания с максимально выраженным цитокиновым дисбалансом, затем следуют аутоиммунная и лимфопролиферативная модели, для метаболической и аллергической менее выражен провоспалительный цитокиновый тип ответа.

В главе 4 представлена генетическая регуляция продукции цитокинов при различных фенотипах изучаемых заболеваний, их однотипных осложнений и моделей воспаления. Автор доказывает, что минорные генотипы гена *IL1B* C(+3953)T, *IL1RN**VNTR и *TNFA**G-308A отличались высокой продукцией основных провоспалительных и низкой выработкой противовоспалительных цитокинов. Приводится анализ ассоциаций генотипов генов цитокинов с выработкой цитокинов при отдельных фенотипах, моделях воспаления и осложнениях.

5 глава посвящена анализу обеспеченности витамином D в общей когорте детей. Среди здоровых детей и пациентов с муковисцидозом, бронхиальной астмой, ювенильным идиопатическим артритом (926 детей), включенных в многоцентровое исследование по изучению обеспеченности D и клинических эффектов гена *VDR* автором показана высокая частота низкой обеспеченности D (более 80%).

В главе 6 представлены результаты ассоциативного поиска и доказаны ассоциации полиморфизмов гена *VDR* с клиническими значимыми проявлениями заболеваний, осложнениями и ответом на терапию.

Обсуждение результатов представляет собой резюме проведенного диссертационного исследования, в котором автор детально анализирует собственные результаты, сопоставляя их с данными современной научной литературы.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы обоснованы, аргументированы, выстроены логично, базируются на полученных результатах, соответствуют поставленным задачам и детально отражают основные моменты диссертационного исследования.

Таким образом, выполненное исследование является самостоятельной законченной работой, представляющей теоретический, практический и научный интерес. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат по своему содержанию полностью соответствует основным положениям диссертации, дает полное представление о проделанной работе, содержит всю необходимую информацию, характеризующую

полученные результаты, положения, теоретическую, практическую значимость и выводы. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

В качестве обсуждения в рамках научной дискуссии хотелось бы задать автору следующий вопрос:

1. Как вы оцениваете перспективность определения генетических полиморфизмов гена *VDR* для оценки риска реализации осложнений заболеваний и неэффективности приема колекальциферола в рутинной практике?

Заданный вопрос звучит в порядке дискуссии и никоим образом не снижает положительной оценки работы.

Заключение

Учитывая актуальность темы, высокий методический уровень решения поставленных задач, новизну, теоретическую и практическую значимость результатов исследования, диссертация Лошковой Елены Владимировны на тему «Клинико-иммунологические и генетические особенности хронических воспалительных заболеваний у детей. Оптимизация профилактических стратегий», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Кондратьевой Е.И., представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы, заключающейся в том, что заболевания детского возраста, протекающие на фоне хронического воспаления и составляющие аутоиммунную, микробную, лимфопролиферативную, метаболическую и аллергическую модели воспаления имеют специфические особенности экспрессии цитокинов, геномной регуляции. Негативные исходы хронических воспалительных заболеваний характеризуются максимально выраженной продукцией провоспалительных цитокинов, ассоциированы с определенными генотипами генами цитокинов и гена *VDR*. Выявленная среди здоровых детей и пациентов с хроническими заболеваниями высокая частота гиповитаминоза D определяется влиянием эпигенетических (экзогенных: сезон года, возраст, саплементация колекальциферолом; эндогенных: возраст, заболевание) и генетических факторов, что имеет важное значение для современной педиатрии.

Диссертационное исследование Лошковой Елены Владимировны полностью соответствует критериям пункта 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 20.03.2021 г. №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:
заведующий кафедрой педиатрии №1,
доктор медицинских наук, профессор
ФГБОУ ВО «Ярославский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения
Российской Федерации
(научная специальность 3.1.21.
Педиатрия)

Мельникова Ирина Михайловна

3.1.21.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Мельниковой И.М. заверяю

специальность по кадровой работе

20 СЕН 2024

Л.Н.Губина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России)

Адрес: 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, 5 (4852)30-56-41; (4852)72-91-42, www.ysmu.ru, rector@ysmu.ru