

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Мизерницкого Юрия Леонидовича по диссертации Авериной Ирины Анатольевны на тему: «Генетические и биохимические аспекты витамина D-статуса у детей с хроническими заболеваниями легких», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия

Актуальность выполненного исследования

Заболевания органов дыхания упорно лидируют в структуре общей патологии у детей и подростков.

В настоящее время ведется активный поиск новых предикторов тяжести течения многих заболеваний, в том числе и пульмонологических, для понимания патогенетических основ и формирования персонифицированного подхода к терапии хронической патологии. Особое внимание исследователей привлекают плейотропные эффекты витамина D на систему воспаления. Многообразие иммунологической интерференции позволяет рассматривать статус витамина D в качестве фактора, влияющего на трансформацию клинической картины хронических воспалительных заболеваний, в частности, болезней органов дыхания.

В реализации влияния витамина D (VD) на воспалительные процессы могут участвовать генетические механизмы, которые в значительной степени способны определять его роль, как в развитии заболевания, так и в ответе организма на фармакологическую коррекцию витамином D. В связи с этим закономерно внимание к генетическим основам регуляции VDR. При этом в оценке вариабельности патологии и реакции на фармакотерапию витамином D особое внимание уделяется BSMI и FokI – полиморфизмам гена VDR.

На сегодняшний день отсутствуют работы, уточняющие влияние полиморфизмов гена VDR и уровня сывороточного кальцидиола на течение воспалительного процесса с возможностью модификации клинической картины, а также под-

твреждающие вероятность реализации хронических заболеваний легких различной этиологии в детской когорте больных.

Сказанное позволяет однозначно высказаться о том, что данная исследовательская работа посвящена решению сложной задачи современной педиатрии, а ее актуальность несомненна и очевидна.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава РФ на тему «Клинико-лабораторные и иммунологические предикторы развития атопических заболеваний кожи и дыхательных путей у детей». Номер государственной регистрации 114070770018.

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

Основные научные положения диссертационной работы, выдвигаемые автором, выводы и практические рекомендации по использованию полученных результатов всесторонне обоснованы и статистически достоверны. Этому способствует достаточный объем выполненных исследований – 98 пациентов с верифицированными диагнозами: хронический бронхит, облитерирующий бронхиолит, муковисцидоз, первичные иммунодефициты и пороки развития легких, использование современных методов обработки цифрового материала исследования с применением современных компьютерных статистических программ. Диагнозы верифицированы. Исследования проведены в ведущих профильных клиниках города Астрахани.

Автор провел критический анализ данных литературы, отражающих основные вопросы этиопатогенеза хронических воспалительных заболеваний легких у детей, и подробно изложил современные взгляды на проблему. Степень обоснованности основана на выборе адекватных и современных методов исследования, грамотного составления групп и подбора достаточного количества больных для достоверной обработки. В дополнение к общеклиническому

было проведено клинико-биохимическое (определение уровня сывороточного кальцидиола) и молекулярно-генетическое исследование - анализ полиморфизмов BSMI и FokI гена VDR методом ПЦР и ПДРФ. Математическая обработка проведена с применением современных компьютерных программ статистического анализа данных.

Достоверность и научная новизна положений, выводов и рекомендаций

Диссертационное исследование отличается новизной подходов к решению поставленных задач. В рамках данной работы впервые оценены изменения уровня кальцидиола в контексте клинической картины заболевания, выявлена взаимосвязь сывороточного уровня VD с кратностью и тяжестью обострений, характером микробиоты дыхательных путей, функциональными показателями легких, оценены частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов генов VDR – FokI и BSMI, как у больных с разными формами ХЗЛ, так и у здоровых детей, живущих в Астраханской области. Проведен поиск фенотип-ассоциированных связей полиморфизмов BSMI (283 G>A) и FokI гена VDR у детей с хронической бронхолегочной патологией.

Основные научные положения, выдвигаемые автором, сделанные выводы и практические рекомендации по использованию полученных результатов в клинической практике, обоснованы и достоверны. Большой объем материала, достаточные группы исследуемых, динамика наблюдений и обследования, сравнение с контрольной группой, обработка данных современными методами статистики – все это позволяет считать полученные результаты достоверными и оригинальными.

Научные исследования И.А. Авериной отвечают современным требованиям. Объем проведенных исследований является достаточным для выводов и рекомендаций, а также сформулированных автором научных положений. Они, как и выводы логичны, основываются на глубоком анализе материалов исследования с использованием современных достоверных методов обработки, вытекают из объективно полученных результатов. Достоверность полученных ре-

зультатов не вызывает сомнений. Выводы полностью соответствуют поставленным в работе задачам.

Автор хорошо аргументирует выявленные закономерности, критически их анализирует.

Практическое значение представленного исследования определяется многогранностью затрагиваемой проблемы. Результаты отличаются высокой практической значимостью. В процессе исследовательской работы автором выявлены новые научные факты, являющиеся основой для осмыслиения процесса патогенеза ХЗЛ при различных нозологических формах. Результаты исследования представляют интерес для широкого круга врачей и, в первую очередь, для педиатров и пульмонологов.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работах, из них 5 статей опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 1 работа – Web of Science и 2 статьи, входящих в РИНЦ, в которых полностью отражены все основные положения и выводы, изложенные в диссертации.

Диссертация соответствует специальности 14.01.08 – Педиатрия.

В автореферате отражены все основные материалы диссертационного исследования. Принципиальных замечаний к работе нет.

Научно-практическая значимость диссертации

На основании проведенного углубленного статистического анализа клинико-анамнестических и лабораторных данных впервые определено влияние снижения показателей сывороточного VD на клиническое течение и характер функциональных изменений легких у детей с инфекционно-воспалительными хроническим заболеваниями легких.

Выявлены ассоциации полиморфизма BSMI (283 G>A) гена VDR с основными фенотипическими проявлениями хронических бронхолегочных заболеваний у детей. Установлены главные генотипы, которые обнаруживают как протективное, так и предрасполагающее воздействие к тяжелому течению заболеваний и развитию осложнений у детей с хронической бронхолегочной патологией.

логией. Это позволяет рекомендовать исследование полиморфизма BSMI (283 G>A) гена VDR для уточнения прогноза заболеваний и объективизации дальнейшего VD-статуса. Исследование представленных полиморфизмов вносит свою значимую лепту в осмысление процесса участия VD в патогенезе различных нозологических форм ХЗЛ.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости мониторирования сывороточного уровня VD у пациентов с ХЗЛ и его коррекции, а также динамического контроля дозы до достижения референтных показателей для улучшения прогноза и качества жизни данной категории больных.

Данные диссертации используются в практической работе ГБУЗ АО ОДКБ им Силищевой Н.Н. г.Астрахани, кабинете пульмонолога консультативной поликлиники ГБУЗ АО «ДГП № 3», а также в учебном процессе на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России.

Структура диссертации

Диссертация написана в традиционном монографическом стиле на 175 страницах машинописного текста в компьютерном исполнении, работа состоит из «введения», «обзора литературы», главы «материалы и методы исследования», 4 глав, отражающих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает в себя 187 источников, из них 100 – отечественных и 87 иностранных авторов. Работа написана грамотным литературным языком, содержит 77 таблиц, 10 рисунков и 2 клинических примера.

Автор убедительно обосновала актуальность и значимость своего диссертационного исследования, определила его цель и задачи. Так, исходя из цели – установить влияние уровня сывороточного кальцидиола и молекуллярно-генетических детерминант обмена витамина D на течение хронических заболеваний легких у детей – диссертантом сформулированы и решены поставленные задачи исследования, определившие объем и дизайн научных исследований.

На основании полученного материала автором обоснована целесообразность мониторирования уровня кальцидиола в сыворотке крови у детей, страдающих хроническими заболеваниями легких, с динамической коррекцией дозы до достижения референтных показателей для улучшения прогноза заболевания и качества жизни, а также представляется оправданным рекомендовать генотипирование на наличие неблагоприятных аллелей полиморфизма Bsm1 cVST7 G>A гена VDR с целью объективизации прогноза заболевания и выработки персонализированных программ ВD-терапии у данной категории больных.

Структура диссертации построена логически правильно. Во введении четко обоснована актуальность исследования, сформулированы цели и задачи, определены научная новизна и практическая значимость работы.

Работа полностью соответствует специальности и отрасли науки – педиатрии, профилю диссертационного совета, в котором предстоит защита диссертации.

Вопросы к автору:

- Учитывали ли Вы возможные сезонные колебания уровня вит.Д в крови при проведении обследований Ваших больных? И как в этом плане Ваши исследования соотносятся с исследованиями других авторов?

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

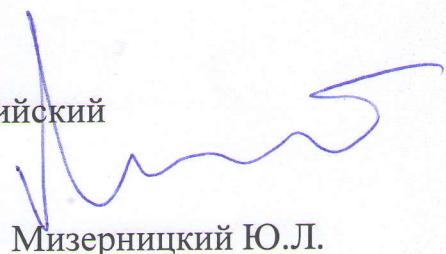
Диссертационная работа Авериной Ирины Анатольевны на тему: «Генетические и биохимические аспекты витамина D-статуса у детей с хроническими заболеваниями легких», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Д.Ф. Сергиенко, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по изучению влияния сывороточного кальцидиола и молекулярно-генетических детерминант обмена витамина D на течение хронических заболеваний легких у детей, что имеет важное значение для педиатрии.

Тем самым, работа Авериной Ирины Анатольевны соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 (в редакции постановления Правительства РФ от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 - Педиатрия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (14.01.08-Педиатрия)
профессор, заведующий отделом хронических, воспалительных
и аллергических болезней легких
Научно-исследовательского клинического института
педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский
национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

11/II - 2021г.


Мизерницкий Ю.Л.

Подпись официального оппонента заверяю
Ученый секретарь ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
кандидат медицинских наук, доцент




Демина О.М.

Адрес: 117997, г.Москва, ул.Островитянова, д.1
Тел. (факс): +7(495)434-14-22,
Моб. телефон: 8 916 145-32-82,
Электронный адрес: rsmu@rsmu.ru; yulmiz@mail.ru