



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

400131, Российская Федерация Волгоградская обл., г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.
ИНН 3444048472 КПП 344401001 ОКТМО 18701000
Тел. (8442) 38-50-05, факс (8442) 55-17-70. E-mail: post@volgmed.ru

“16 „февраля 2011 г. №50-зп

Председателю диссертационного
совета Д 208.005.02

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ
Минздрава России

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации направляет отзыв ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Авериной Ирины Анатольевны на тему «Генетические и биохимические аспекты витамина D-статуса у детей с хроническими заболеваниями легких», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия согласно приложению.

Приложение: на 6 л. в 1 экз.

Проректор по научной работе

Либач

М.Е.Стациенко

Н.В.Малюжинская
(8442) 53-23-42

УТВЕРЖДАЮ



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

О научно-практической ценности диссертации Авериной Ирины Анатольевны на тему «Генетические и биохимические аспекты витамина D-статуса у детей с хроническими заболеваниями легких», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия

Актуальность темы диссертации

Наиболее сложный раздел детской пульмонологии – хронические заболевания легких – включает в себя гетерогенную группу нозологических форм с различными этиопатогенетическими механизмами развития. Данная группа заболеваний характеризуется ранней инвалидизацией пациентов, потребностью в систематическом осуществлении лечебных мероприятий, снижением продолжительности жизни, что обеспечивает высокую медико-социальную значимость хронической бронхолегочной патологии у детей.

В настоящее время ведется активный поиск основных предикторов развития и тяжести течения хронических заболеваний легких (ХЗЛ) для понимания патогенетических основ и формирования персонифицированного подхода к терапии.

Особое внимание исследователей сегодня привлекают плейотропные эффекты витамина D (VD) и его рецептора за счет гормоноподобного действия на различные виды обмена и систему воспаления. Известно, что биологически активная форма VD, основной функцией которой является стимуляция абсорбции кальция и фосфора, опосредованно модулирует иммунологический ответ.

Согласно современным представлениям, изучение оси: витамин D и его рецептор (рецептор витамина D (VDR)) является основополагающим для понимания регуляции иммунных механизмов, влияющих опосредованно на степень активности воспалительного процесса и течение бронхолегочного заболевания.

Результаты поиска связи VD с изменением легочной функции в детской популяции малочисленны и противоречивы. По данным

современной медицинской литературы, уровень VD и его плейотропное действие ассоциировано с генетическими полиморфизмами VDR, в связи, с чем происходит активный перенос внимания на изучение иммуногенетических основ обмена и клеточного влияния данного жирорастворимого витамина.

На сегодняшний день имеются фрагментарные исследования, отражающие влияние генетических полиморфизмов рецептора VD на течение отдельных нозологических форм хронических заболеваний у детей. В то же время уточнение генетических предикторов течения хронических неспецифических заболеваний легких (ХЗЛ) позволит выявить патогенетические основы заболеваний и создать базу для формирования персонифицированного подхода в терапии VD у данной категории больных.

Таким образом, работа Авериной И.А. посвящена решению сложной задачи современной педиатрии, а актуальность ее несомненна и очевидна.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Министерства здравоохранения России, номер государственной регистрации темы №114070770018.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

На основании материала, полученного в ходе исследования, автором определены особенности течения ХЗЛ у детей на современном этапе.

В результате исследований Авериной И.А. получены новые данные о состоянии витамин-D-статуса у условно здоровых детей Астраханской области и у детей, имеющих ХЗЛ, с учетом этиопатогенетических механизмов развития заболевания.

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. При этом доказано, что степень и выраженность изменений ассоциирована с этиологией недуга.

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.

Установлено, что однонуклеотидный полиморфизм BSMI (283 G > A) гена VDR оказывает выраженное фенотипическое влияние на развитие ХЗЛ.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационное исследование отличается новизной подходов к решению поставленных задач.

В рамках данной работы впервые определено влияние снижения показателей сывороточного VD на клиническое течение и характер функциональных изменений легких у детей с ХЗЛ.

Выявлены ассоциации полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR с основными фенотипическими проявлениями хронических бронхолегочных заболеваний у детей. Установлены „главные генотипы, которые обнаруживаются как протективное, так и предрасполагающее воздействие на тяжелое течение заболевания и развитие осложнений у детей с хронической бронхолегочной патологией. Это позволяет рекомендовать исследование полиморфизма BSMI (283 G>A) гена VDR в качестве уточнения прогноза заболеваний и объективизации дальнейшего VD-статуса. Исследование представленных полиморфизмов вносит свою значимую лепту в осмысление процесса патогенеза ХЗЛ при различных нозологических формах.

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

Все вышеизложенное подтверждает научную значимость работы для теоретической и практической медицины.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

В основу работы И. А. Авериной легли данные обследования и лечения 98 детей с такой бронхолегочной патологией как: хронический бронхит n=30, облитерирующий бронхиолит n=12, муковисцидоз n=34, первичные иммунодефициты n=12 и пороки развития легких n=10. При этом был использован как комплекс традиционных клинических и лабораторно-инструментальных методик исследования, так и дополнительные биохимические (определение общего гидроксиальциферола в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа) и генетические (метод полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов) исследования.

Основные научные положения диссертационной работы, выдвигаемые автором, сделанные выводы и практические рекомендации по использованию полученных результатов всесторонне обоснованы и статистически достоверны. Математическая обработка проведена с применением современных компьютерных программ, в частности Excel.

Основные положения и выводы диссертации статистически достоверны. Научные положения и выводы диссертации вытекают из результатов проведенных исследований и полностью им соответствуют.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Основные положения исследования доложены на Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах.

Диссертация соответствует специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Личный вклад автора

Автор лично участвовала в проведении исследований по теме диссертации на всех ее этапах. Совместно с научным руководителем осуществлялось планирование работы, оформление целей и задач, а также разработка дизайна исследования. Организация и проведение исследований по всем разделам диссертации, определение объема и формирование методов исследования, анализ литературы по изучаемой теме, накопление клинического материала, статистическая обработка, интерпретация и анализ полученных данных, а также написание рукописи и подготовка публикаций по теме диссертации проводились автором лично. Самостоятельно разработана анкета опросник, работала с медицинской документацией, самостоятельно овладела постановкой иммуноферментного анализа с определение общего гидроксиальциферола, техникой сбора биологического материала, а именно забор крови для постановки генетического исследования.

Содержание 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 – отечественный и 87 зарубежных авторов. Работа написана грамотным литературным языком, содержит 77 таблиц, 10 рисунков и 2 клинических примера.

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.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Автор провел критический анализ литературных сведений, отражающих основные вопросы диагностики заболеваний, и подробно изложила современные взгляды на разбираемую проблему. Аверина И. А. убедительно обосновала актуальность и значимость своего

диссертационного исследования, определила его цель и задачи. Задачи полностью определяют объем и характер научных изысканий.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Значение результатов, полученных диссидентом, весьма высоко.

Рекомендуется внедрить мониторирование уровня кальцидиола в сыворотке крови у детей, страдающих ХЗЛ, с динамической коррекцией дозы до достижения референтных показателей для улучшения прогноза заболевания и качества жизни данной категории больных.

Рекомендуется внедрить в практическую работу генотипирование на наличие неблагоприятных аллелей полиморфизма Bsm1 cVST7 G>A гена VDR с целью объективизации прогноза заболевания и выработки персонифицированных программ ВD-терапии у данной категории больных.

Полученные данные по распределению полиморфизмов Bsm1 cVST7 G>A и Folk гена VDR в популяции условно здоровых детей Астраханской области могут быть использованы для дальнейших эпидемиологических генетических исследований.

Полученные результаты дают основание для проведения широкого спектра профилактических мероприятий, назначения обоснованной адресной терапии с целью уменьшения частоты рецидивов и прогрессирования хронических заболеваний легких, как следствие, уменьшения риска инвалидизации детей.

На основании научной и практической значимости выполненного диссертационного исследования основные результаты диссертации, практические рекомендации и выводы рекомендуется использовать в работе педиатрических, пульмонологических и иммунологических отделениях.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе со студентами, интернами, клиническими ординаторами и курсантами факультета постдипломного образования.

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», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной педиатрии.

В исследовании Авериной И.А. решена важная современная научная задача – установление влияния сывороточного кальцидиола и молекулярно-генетических детерминант обмена витамина D на течение хронических заболеваний легких у детей.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа «Генетические и биохимические аспекты витамина D-статуса у детей с хроническими заболеваниями легких» Авериной Ирины Анатольевны соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в ред. 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.

Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на заседании кафедры детских болезней педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 7 от «5» февраля 2021 г.).

Заведующий кафедрой детских болезней
педиатрического факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России, д.м.н. (по специальности 14.03.06 -
фармакология, клиническая фармакология)
профессор

Мал Н.В.Малюжинская

Подпись д.м.н. Малюжинской Натальи Владимировны заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
Заслуженный деятель науки РФ
д.м.н., профессор



Воробьев А.А.

Адрес: 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д.1 ФГБОУ
ВО ВолгГМУ Минздрава России
Тел.: +7(8442)38-50-05, E-mail: post@volgmed.ru
Тел. +7 (902) 365-02-15, E-mail: maluzginskaia@yandex.ru