

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой педиатрии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Зайцевой Ольги Витальевны на диссертационную работу Мельниковой Ксении Сергеевны на тему: «Характеристика полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR) и остеокальцина как основа для персонализации дието- и фармакотерапии у детей с пищевой аллергией», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### Актуальность избранной темы

Пищевая аллергия (ПА)- представляет собой мультифакторное заболевание, развитие которого обусловлено сложным взаимодействием генетических, иммунологических, внешнесредовых факторов. С 2015 года активно ведутся исследования посвященные изучению связи между уровнем 25(OH)D и риском развития atopических заболеваний. Среди них обсуждается роль генов связанных с метаболизмом Витамина D, таких как ген рецептора витамина D (VDR), приобретает все большее значение в контексте патогенеза ПА. Витамин D выполняет важную роль в регуляции иммунных процессов, влияя на развитие и функцию Т-лимфоцитов, а также на барьерные функции слизистых оболочек. Исследования последних лет свидетельствуют о связи между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и проявлениями аллергических заболеваний, однако механизмы этой связи остаются недостаточно изученными. Полиморфизмы гена VDR, такие как BsmI, TaqI, FokI и другие, могут оказывать влияние на экспрессию рецептора

и, следовательно, на эффективность иммунорегуляторных процессов. Не изучалась связь полиморфизма гена VDR и уровнем концентрации 25(OH)D с тяжестью течения аллергических заболеваний, в частности у детей младшего возраста.

Учитывая, что важную роль в регуляции минерального обмена играет остеокальцин, а детям с ПА подразумевается назначение элиминационных диет с исключением причинно-значимых аллергенов, повышен риск развития остеопении, остеопороза. Актуальность изучения связи между полиморфизмом гена VDR и уровнем маркеров костного метаболизма остается приоритетной для назначения персонализированной терапии.

Все вышеперечисленное обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований и разработки алгоритмов лечебно-диагностических мероприятий. Поэтому работа Мельниковой К.С., представленная на соискание степени кандидата медицинских наук по теме: «Характеристика полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR) и остеокальцина как основа для персонализации дието- и фармакотерапии у детей с пищевой аллергией» является своевременной, актуальной и будет иметь практическую значимость.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и аргументированы. Обоснованность научных положений определяется достаточным объемом клинического материала, использованием современных методов диагностики, применением инновационных технологий и программ статистической обработки данных.

Диссертационная работа Мельниковой К.С. опирается на результаты исследований проведенных с участием 150 детей в возрасте от 1 до 6 лет, включая 80 детей с подтвержденным диагнозом пищевая аллергия и 70

здоровых детей в контрольной группе. Всем детям проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование, определялся уровень 25(OH)D, молекулярно-генетическое тестирование с целью определения аллельного варианта BsmI гена (VDR). Впервые у детей до 5 лет применялся метод биоимпедансометрии для определения компонентного состава тела для изучения пищевого статуса. Ранее для этих целей проводилась калиперометрия, магнитно-резонансная томография, подводное взвешивание. Эти методы имеют недостатки: трудоемкость проведения, невозможность применения у детей до 5 лет. Детям с ПА определялись специфические IgE в сыворотке крови к пищевым аллергенам с целью определения причинно-значимых аллергенов в соответствии с поставленной задачей.

#### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность научных положений и выводов подтверждаются достаточным объемом проведенных исследований, правильно выбранном дизайном исследования, достаточной выборкой. Научные положения представленные в диссертации основаны на анализе данных обследования с применением современных прикладных программ методов статистического анализа. Впервые изучена встречаемость генотипов BsmI (rs 1544410), TagI (rs 731236), FokI (rs 2228570) полиморфных локусов гена рецептора Витамина D у детей с ПА. При этом, гомозиготный генотип AA полиморфного локуса BsmI (rs 1544410) достоверно чаще наблюдался у детей с ПА по сравнению с контрольной группой.

Впервые разработан алгоритм персонализированной коррекции Витамина D на основании оценки генотипов полиморфных локусов гена рецептора Витамина D (VDR). Алгоритм включает в себя раздел персонализированной диетотерапии на основании данных молекулярно-генетического тестирования, концентрации уровня 25(OH)D в крови и учетом потребляемых продуктов содержащих Витамин D. Предложенная схема последовательности действий специалиста, с указанием доз и форм лекарственных препаратов

колекальциферола в зависимости от наличия генотипа VsmI и выявленной сенсibilизацией, имеет практическое значение.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов.**

Исследование проведенное Мельниковой К. С. Выполнено на высоком методическом уровне. Результаты исследования представляют собой большой научный интерес, генетически-молекулярные исследования определения полиморфных вариантов гена VDR и комплексная оценка показателей костного метаболизма, отвечает современным тенденциям внедрения новых технологий в медицину и является основой для персонализированного подхода к наблюдению и назначению терапии больным ПА. Разработанная прогностическая модель «Дерево прогнозов» помогает оценить риск развития тяжести течения ПА у детей.

Материалы систематизированы и внедрены в лечебный процесс отделения аллергологии и диетотерапии клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», ГБУЗ МО «Московского областного центра охраны материнства и детства» поликлиники №2.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности.**

Диссертационное исследование Мельниковой К.С. соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, а именно пунктам 1,2,3,7. Направления исследований:

1) Изучение физиологических отклонений, роста, физического, полового, нервно-психического и когнитивного развития, состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни: внутриутробного периода, новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста.

2) Совершенствование технологий вскармливания (питания, нутритивной, микронутриентной поддержки (в том числе с учетом микробиома), здоровых, детей с особыми потребностями, до и после хирургического вмешательства, трансплантации, в условии интенсивной терапевтической, реанимационной поддержке).

3) Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения-диагностики, профилактики, лечения, реабилитации, а так же сопровождение 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» направлений исследований.

7) Разработка методов и систем мониторинга, анализа, цифровизации процессов, прогнозирования, моделирования, изменений состояния здоровья детей с использованием искусственного интеллекта и нейросетей.

**Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных**

По теме диссертации автором опубликовано 7 печатных работ, а том числе: 1 научная статья в журнале, включенном в перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук: 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus (из них- обзор); 2 статьи- иные; 2 публикации в сборниках материалов всероссийских конференций.

**Оценка структуры и содержания диссертации.** Диссертационная работа Мельниковой К.С. написана на 142 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы по рассматриваемой в диссертации теме, описания материалов и используемых методов исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы. Работе представлены 54 таблиц и 32 рисунка наглядно демонстрирующих результаты исследования.

В введении автор логично обосновывает актуальность и новизну исследования, определяет цели и задачи. Обзор отечественной и зарубежной литературы отражает анализ исследований влияния гена рецептора Витамина D (VDR) на течение аллергических заболеваний, изменения плотности костной ткани.

В главе материалы и методы исследования представлен дизайн исследования, подробно описан метод биоимпедансометрии инновационно примененный у детей младшего возраста. Лабораторные и инструментальные исследования автор проводила лично. Для обработки материала автор использовал описательную статистику, расчет отношения рисков, корреляционного анализа, бинарной и множественной-логистической регрессии. Статистическая обработка данных исследования была проведена с использованием программных пакетов Statistica 10.0 и SAS JMP 11. Статистические данные в полной мере подтверждены диаграммами, таблицами.

В заключении проведено обобщение результатов диссертационной работы. Выводы логично вытекают из результатов проведенных исследований. Практические рекомендации представлены в виде алгоритма персонализированной терапии и «Дерева прогнозов».

Диссертационное исследование Мельниковой Ксении Сергеевна является завершенным, аргументированным трудом, написанным научным языком.

**Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации.** Автореферат Мельниковой К.С. детально отражает содержание диссертационного исследования, полностью соответствует основным положениям и выводам, изложенным в диссертации.

**Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.** Диссертация оформлена в соответствии с требованиями предъявляемыми к написанию диссертаций и авторефератов ГОСТ Р7.0.11-2011. Оценивая работу Мельниковой К.С. могу отметить нестандартный подход к использованию методов обследования, разработку методических материалов для педиатров и врачей смежных специальностей. Принципиальных замечаний влияющих на положительную оценку представленной диссертации нет.

Однако для меня остался открытым вопрос на какие механизмы влияют изученные полиморфизмы: на биосинтез самого Витамина D или его усвояемость?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Мельниковой Ксении Сергеевны на тему: «Характеристика полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR) и остеокальцина как основа для персонализации дието- и фармакотерапии у детей с пищевой аллергией» выполненной под руководством д.м.н., профессора Ревякиной Веры Афанасьевны, на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи оптимизации дието- и фармакотерапии у детей с пищевой аллергией, имеющей существенное значение для педиатрии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский

университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Мельникова Ксения Сергеевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

**Официальный оппонент**

Заведующая кафедрой педиатрии  
лечебного факультета  
НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко  
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»  
Минздрава России,  
заслуженный врач России,  
доктор медицинских наук (3.1.21. Педиатрия),  
профессор

Зайцева О.В.

Подпись д.м.н., профессора Зайцевой О.В. заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский  
Университет Медицины» Минздрава России  
заслуженный врач России,  
Лауреат Премии Правительства РФ  
Заслуженный работник высшей школы РФ,  
доктор медицинских наук., профессор



Васюк Ю.А.

31.10.2025г.

г. Москва, 1127006, ул. Долгоруковская, д.4.  
тел.: +7 (495) 609-67-00; факс: +7 (495) 637-94-56