

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУН «ФИЦ питания и
биотехнологии»

доктор медицинских наук, профессор,

академик РАН

Никитюк Д.Б.



Д.Б. Никитюк 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи

на основании решения заседания научной конференции Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи.

Диссертация «Характеристика полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR) и остеокальцина как основа для персонализации дието- и фармакотерапии у детей с пищевой аллергией» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на базе отделения аллергологии и диетотерапии Клиники лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Мельникова Ксения Сергеевна, 1985 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила лечебный Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова в 2017 г по специальности «Лечебное дело».

В 2017 г. зачислена в ординатуру ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», по специальности педиатрия 31.08.19.

В 2019 г зачислена в число аспирантов на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 31.06.01 «Клиническая медицина» (14.01.08 Педиатрия). Отчислена из аспирантуры 2022г в связи с окончанием обучения.

Справка о сдачи кандидатских экзаменов № 02/24 от 29.03.2024 выдана. ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

С 2023г по настоящее время работает в должности заведующего лечебно-диагностическим отделением, врачом-аллергологом-иммунологом Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

Ревякина Вера Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор. Заведующий отделением аллергологии и диетотерапии Клиники лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Характеристика полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR) и остеокальцина как основа для персонализации дието- и фармакотерапии у детей с пищевой аллергией», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Мельниковой К.С. был разработанный алгоритм, который послужил основой для рекомендаций по способу коррекции недостаточной обеспеченности витамина D у больных пищевой аллергией на основе генетического анализа полиморфных локусов гена рецептора витамина D (VDR), а также лечебно-профилактического питания этим пациентам. В результате данный способ дает возможность подбирать оптимальную схему фармако- и диетотерапии пациентам с пищевой аллергией, одновременно предупреждая развитие возможных осложнений несбалансированной

диетотерапии. Персонализированная терапия имеет принципиальное значение для профилактики развития различных осложнений и инвалидности. Разработанный способ существенно улучшает обеспеченность больных пищевой аллергией витамином D. Поэтому, определение показателей кальция - фосфорного обмена и витамина D у больных пищевой аллергией, а также генетических факторов и маркеров костного метаболизма имеет большое значение для прогноза течения заболевания и подбора эффективного лечения. Нутритивная поддержка назначается одновременно с началом фармакотерапии. Своевременная комплексная оценка рисков помогает оградить детей с ПА от развития и прогрессирования дефицита массы тела и развития остеопении.

Актуальность темы диссертационного исследования

Проблема высокой распространенности пищевой аллергии (ПА) у детей вызывает серьезную озабоченность в медицинском сообществе и находится под пристальным вниманием многих специалистов. ПА является многофакторной патологией, в развитии которой важную роль играет целый ряд генетических и средовых факторов, обуславливающих многообразие и особенности клинических ее проявлений.

ПА характеризуется сложными иммунологическими механизмами, на развитие которых влияют многие факторы. Среди них в последние годы обсуждается роль витамина D, влияние которого на иммунную систему, осуществляется через специфический рецептор витамина D (VDR), который содержится во многих органах, тканях и клетках иммунной системы. Ген рецептор витамина D (VDR) имеет различные аллельные варианты (полиморфизм), среди которых наиболее значимыми являются BsmI (rs1544410), TagI (rs731236), FokI (rs2228570), участвующие в развитии ряда заболеваний. К настоящему времени предпринимаются попытки изучить связь полиморфизма гена витамина D (VDR) и ассоциацию различных концентраций 25(OH)D в сыворотке крови с развитием аллергических заболеваний. Так, было установлено, что дефицит или недостаточность 25(OH)D в сыворотке крови чаще отмечается при тяжелом, неконтролируемом течении бронхиальной астмы и атопии. Однако, исследований о влиянии витамина D на развитие и течение ПА у детей

немногочисленны и противоречивы, что делает актуальным изучение данного вопроса.

В ряде работ показано, что дефицит витамина D коррелирует с диетой. Показано, что низкие значения витамина D отмечаются у вегетарианцев, веганов и лиц, соблюдающих различные диеты. К настоящему времени нет данных о влиянии уровней 25(OH)D в крови на минеральную плотность костной ткани, физическое и психическое развитие детей с ПА, длительно соблюдающих элиминационные диеты. При этом, наиболее остро встает вопрос о длительности элиминационных диет, подразумевающих исключение из рациона питания ребенка аллергенных продуктов. Адекватно подобранный рацион питания у больных ПА имеет принципиально важное значение для купирования симптомов болезни, достижения стойкой ремиссии заболевания, профилактики развития недостаточности питания и осложнений. В этой связи, крайне важным является выявление индивидуальных пищевых аллергенов, оценка пищевого статуса, маркеров костного метаболизма у детей с ПА, находящихся на элиминационных диетах. Актуальным остается назначение персонализированной терапии на основе изучения полиморфизма гена витамина D (VDR) и маркеров костного метаболизма у детей с ПА.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Результаты диссертационной работы получены в ходе проведенных исследований лично диссертантом Мельниковой К.С. Она принимала непосредственное участие в анализе актуальной научной литературы по профилю диссертационной работы, в составлении дизайна исследования, где были определены цели и задачи, объём, материалы и методы исследования. Автором лично проведено обследование каждого ребенка с пищевой аллергией, принявшего участие в исследовании с использованием современных молекулярно-генетических, аллергологических, биохимических методов, а также методов оценки фактического питания и композиционного состава тела. Проведен анализ первичной медицинской документации, осуществлялось взятие биологического материала для проведения намеченного плана

обследования. Лично автором проводилась систематизация и анализ результатов проведенного исследования для их дальнейшей статистической обработки. Статистическая обработка, интерпретация полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций, в том числе в научных публикациях и докладах проводились автором самостоятельно. Автором разработан способ персонализированной фармако- и диетотерапии с учетом данных исследования генотипов витамина D, употребляемых больными ПА продуктов, содержащих витамин D и кальций. Доказано значимое улучшение состояния детей с ПА на фоне проводимого лечения. Доля личного вклада участия диссертанта в получении и накоплении научной информации, статистической обработке данных, в их анализе, обобщении, а также интерпретации составляет не менее 80%.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, подтверждается достаточным по количеству клиническим материалом ($n = 150$) с учетом широкого круга современных методов, позволяющих детально изучить обозначенную медицинскую проблему.

Методология и методы исследования.

Методологическая основа диссертационной работы спланирована согласно цели исследования и составила последовательное использование клинико-anamnestических, аллергологических, молекулярно-генетических, биохимических методов обследования, аналитических и статистических исследований для решения поставленных задач. Объектом исследования явились 150 детей в возрасте от 1 года до 6 лет с ПА разной степени тяжести. Всем детям было проведено комплексное обследование на базе отделения аллергологии и диетотерапии Клиники лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Оно включало сбор семейного и аллергологического анамнеза, осмотр пациентов, биоимпедансное исследование с целью оценки композиционного состава тела и забор венозной крови для изучения генотипов BsmI (rs1544410), TagI (rs731236), FokI (rs

2228570) полиморфных локусов гена рецептора витамина D (VDR), уровней 25(OH)D и маркеров костного метаболизма.

Родители или законные представители детей, включенных в исследование, подписывали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Собственные данные сопоставлялись с результатами ведущих отечественных и зарубежных авторов в области педиатрии, аллергологии-иммунологии.

Научная новизна результатов проведенных исследований

Впервые были изучены пищевой статус и композиционный состав тела методом биоимпедансометрии (InBody S10) у детей с ПА, длительно получающих элиминационные диеты. Установлено, что дефицит массы тела легкой степени в 3,2 раза и снижение жировой массы тела в 1,5 раза чаще отмечался у детей с ПА по сравнению с группой контроля.

Впервые проведена комплексная оценка уровней 25(OH)D и маркеров костного метаболизма (остеокальцин, С-терминальный пептид коллагена 1 типа) в крови у детей с ПА. Показано, что низкие значения и дефицит витамина D в крови в 2 раза чаще встречался у детей старше 3-х лет по сравнению с детьми младшей возрастной группы. Установлено, что у больных, находящихся на элиминационных диетах, при нормальных показателях маркеров костного метаболизма отмечались низкие значения кальция и кальций-креатининового индекса.

Впервые изучена частота встречаемости генотипов BsmI (rs1544410), TagI (rs731236), FokI (rs 2228570) полиморфных локусов гена рецептора витамина D (VDR) у детей с ПА. Доказано, что полиморфный локус BsmI гена VDR достоверно чаще наблюдался у детей с ПА по сравнению с контрольной группой. Показано, что гомозиготный генотип AA полиморфного локуса BsmI (rs1544410) у больных ПА встречался в 2,2 раз чаще, чем у детей в контрольной группе. У этих детей чаще отмечался дефицит витамина D и среднетяжелое и тяжелое течение ПА.

Впервые для детей с ПА разработан алгоритм персонализированной коррекции дефицита витамина D, основанный на оценке генотипов полиморфных локусов гена рецептора витамина D (VDR).

Впервые разработан способ персонализированной фармако- и диетотерапии с учетом потребляемых продуктов, содержащих витамин D и кальций. Доказано значимое улучшение состояния детей с ПА на фоне проводимого лечения.

Полученные результаты исследования служат основой для разработки персонализированной фармако- и диетотерапия, наблюдения и прогнозирования течения у детей с пищевой аллергией, находящихся на длительных элиминационных диетах.

Практическая значимость проведенных исследований

Научно обоснованы особенности клинико-anamnestических и генетических характеристик детей с ПА разной степени тяжести, уровней 25(OH)D и маркеров костного метаболизма, позволяющие оптимизировать алгоритм персонализированной терапии пациентов. Доказано, что у детей с пищевой аллергией наблюдается недостаточная обеспеченность и дефицит витамина D в крови. Показано, что больные ПА, находящихся на длительных элиминационных диетах (более 6 месяцев) входят в группу риска по развитию остеопении. Выявлены поливалентная пищевая сенсibilизация и индивидуальные причинно-значимые пищевые аллергены у детей с ПА, что необходимо учитывать при назначении персонализированной диетотерапии. Полученные данные о частоте встречаемости генотипов BsmI (rs1544410), TagI (rs731236), FokI (rs 2228570) полиморфных локусов гена рецептора витамина D (VDR) у детей с ПА расширяют теоретические знания и практические возможности прогнозирования тяжелого течения ПА и наличия дефицита витамина D, которые позволяют персонифицировать терапевтические подходы. Генетически-молекулярные исследования определения полиморфных вариантов гена витамина D (VDR) и комплексная оценка показателей костного метаболизма, отвечает современным тенденциям внедрения новых технологий

показателей костного метаболизма, отвечает современным тенденциям внедрения новых технологий в медицину, и является основой для персонализированного подхода к наблюдению и назначению терапии больным пищевой аллергией.

Полученные данные положены в основу методических рекомендаций ГБУЗ МО «Московского областного центра охраны материнства и детства» поликлиники №2 для обследования и лечения детей с ПА, коррекции пищевого статуса. Результаты работы, алгоритм персонализированной диетотерапии и фармакотерапии могут быть использованы в практической деятельности врачей аллергологов-иммунологов, педиатров, гастроэнтерологов, дерматологов, диетологов. Полученные данные можно использовать для создания информационной базы по разработанной методике обследования.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Полученные результаты в ходе исследования и сделанные на их основе выводы расширяют и дополняют представления о связи наличия полиморфизма гена (VDR) на обеспеченность витамином D и тяжести течения пищевой аллергии.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты работы внедрены в работу отделения аллергологии и диетотерапии клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», а также полученные данные внедрены в лечебный процесс ГБУЗ МО «Московского областного центра охраны материнства и детства» поликлиники №2.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Характеристика полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR) и остеокальцина как основа для персонализации диетотерапии у детей с пищевой аллергией». Выписка из протокола №12 заседания Локального этического комитета ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» от 25 декабря 2019 г.

-

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По теме диссертационной работы опубликовано 7 работ, в 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 диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus (из них 1 - обзор); 2 статьи – иные; 2 публикации в сборниках материалов всероссийских конференций.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1). Мельникова К. С. Оценка пищевого статуса у детей с атопическим дерматитом, ассоциированным с пищевой аллергией / К.С. Мельникова, В.А. Ревякина // Доктор.Ру. – 2024. Т. 23. – № 6. – С. 27-31.

Публикации в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах данных Scopus, PubMed:

1) Пищевая аллергия. Инновационные методы диагностики и терапии / Ревякина В.А., Мельникова К.С., Ларькова И.А., Мухортых В.А., Кувшинова Е.Д., Тармаева Н.А. // Вопросы детской диетологии, 2024. – Т.22. – №3. С.67-72.

2) Клинический случай применения препарата дупилумаб у ребенка с атопическим дерматитом /Ревякина В.А, Ларькова И.А., Кувшинова Е.Д., Мухортых В.А., Мельникова К.С. // Российский аллергологический журнал. – 2021. – Т. 18. – № 2. – С. 115-122

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Современный подход к формированию рациона питания ребенка первого года жизни / Ревякина В.А., Мельникова К.С. // Доктор.РУ. – 2020. – Т.19. – № 3. – С. 44-47. – DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-44-47

2) Аллергические заболевания в раннем возрасте. Мельникова К.С., Кувшинова Е.Д., Ревякина В.А. Педиатрия. Concilium Medicum.-- 2021. – №2. – С. 141-145.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

- 1) Исследование маркеров костного ремоделирования у детей с пищевой аллергией. Ревякина В.А., Мельникова К.С., Мухортых В.А., Ларькова И.А., Кувшинова Е.Д. Тезисы VIII Общероссийской конференции «Flores Vetae». Педиатрия и неонатология 2022г. С.22-23
- 2) Исследование маркеров костного ремоделирования у детей с пищевой аллергией. Ревякина В.А., Мельникова К.С., Мухортых В.А., Ларькова И.А., Кувшинова Е.Д. Тезисы VIII Общероссийского конференц-марафона «Перенатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» 2022г. С.76.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) VI Научно-практической конференции с международным участием «Характеристика полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR) и остеокальцина как основа для персонализации дието- и фармакотерапии у детей с пищевой аллергией», Москва, 2021г.
- 2) IX Всероссийском конгрессе аллергологов-иммунологов (АДАИР), Конкурс молодых ученых «Особенности нутритивного статуса с пищевой аллергией», Москва, 2021г.
- 3) Вебинаре «Оптимистические истории. Атопический дерматит у детей. Работа над ошибками», Москва, 2021г.
- 4) V Школе молодых ученых ««Характеристика полиморфизмов генов рецептора витамина D (VDR) и их влияние на показатели витамина D у детей с пищевой аллергией», Москва, 2022г.
- 5) XVIII Всероссийском конгрессе с международным участием «Характеристика полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR) и остеокальцина как основа для персонализации дието- и фармакотерапии у детей с пищевой аллергией», Москва, 2023г.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Мельниковой Ксении Сергеевны «Характеристика полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR) и остеокальцина как основа для персонализации дието- и фармакотерапии у детей с пищевой аллергией» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Заключение принято на заседании научной конференции Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи «12» сентября 2024 г.

Присутствовало на заседании 43 чел.

Результаты голосования: «за» – 43 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 2 от 12.09. 2024 г.

Председательствующий на заседании:
Заведующий отделением гастроэнтерологии,
гепатологии и диетотерапии
Клиники лечебного питания
ФГБУН ФИЦ питания и биотехнологии»,
доктор медицинских наук,
профессор

 Исаков Василий Андреевич

Ученый секретарь
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»,
доктор медицинских наук,
профессор

 Тармаева Инна Юрьевна



Подпись руки Исаков В.А. Тармаева И.Ю.
ЗВЕРЯЮ: Начальник отдела кадров
(должность)
Ожерельева Н.В.
(ф.и.о.)
20__ г.