



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе

ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России,

д.б.н., профессор, профессор РАН,
Д.В. Ребриков

« 15 » Октябрь 2025

ОТЗЫВ

ведущей организации- Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский Университет) о значимости диссертационной работы 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», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность диссертационной темы

В последние годы обсуждается роль Витамина D, влияние которого на иммунную систему осуществляется через специфический рецептор Витамина D (vitamin D receptor, VDR). Ген VDR имеет различные аллельные варианты (полиморфизм), среди которых наиболее значимыми являются BsmI (rs 1544410), TagI (rs 731236), FokI (rs 2228570). Предпринимались попытки изучить связь полиморфизма гена VDR с уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и влияния этих показателей на тяжесть течения бронхиальной астмы и атопии.

В ходе исследований была доказана зависимость недостаточности или дефицита 25(OH)D с тяжестью течения бронхиальной астмы. Исследований о влиянии Витамина D на развитие и течения пищевой аллергии (ПА) у детей мало, как у зарубежных, так и у российских ученых. Работ о взаимосвязи полиморфизмов гена VDR и уровнем 25(OH)D и их влияния на минеральную плотность костной ткани,

физическое и психическое развитие детей с ПА, нет. Поэтому диссертационная работа Мельниковой К. С. является своевременной и актуальной.

Связь работы с планом соответствующей отрасли науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Мельниковой К.С. имеет тесную связь с областью отечественной педиатрии, а именно с внедрением алгоритма ведения детей страдающих ПА с акцентом на персонализированный подход при выборе фармако- и диетотерапии. Автор диссертации предложила программу по оптимизации обследования детей дошкольного возраста с применением молекулярно-генетического тестирования. Комплексный подход позволил добиться стойкой клинической ремиссии в 50% случаев и снизить риски инвалидизации больных.

Диссертационная работа соответствует шифру научной специальности 3.1.21.Педиатрия, пунктам 1,2,3,7. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования пунктам специальности.

Новизна исследования и полученных результатов

Автором был проведен детальный клинико-лабораторный анализ детей с ПА. Впервые были изучены композиционный состав тела и пищевой статус методом биоимпедансометрии (InBodyS10) у детей младшего возраста. Впервые проведена комплексная оценка концентрации 25(OH)D и маркеров костного метаболизма (Остеокальцин, С-терминальный телопептид коллагена I типа) в крови у детей с ПА. Изучена частота встречаемости генотипов BsmI (rs 1544410), TagI (rs 731236), FokI (rs 2228570) полиморфных локусов гена рецептора Витамина D (VDR) у детей с ПА.

Автором проведена оценка эффективности фармако- и диетотерапии на основании данных молекулярно-генетического тестирования, концентрации 25(OH)D и учетом потребляемых продуктов содержащих Витамин D и кальций.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационной работы Мельниковой К.С. имеют важное теоритическое и практическое значение. Научно обоснованы особенности клинико-

анамнестических и генетических характеристик детей с ПА разной степени тяжести, уровней 25(OH)D и маркеров костного метаболизма, позволяют оптимизировать алгоритм персонализированной терапии пациентов.

Полученные данные о частоте встречаемости генотипов BsmI (rs 1544410), TagI (rs 731236), FokI (rs 2228570) полиморфных локусов гена рецептора Витамина D (VDR) у детей с ПА расширяют теоритические знания и практические возможности прогнозирования тяжелого течения ПА.

Научные положения, выводы и клинические рекомендации Мельниковой К.С. 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.

Личный вклад автора

Результаты, представленные в диссертационной работе, были получены в процессе самостоятельного научного исследования, проведенного Мельниковой К.С. Автор лично осуществлял анализ актуальных научных источников, принимал участие в формировании дизайна исследования. Все клинико-лабораторные обследования детей с ПА, включенных в исследования проводились непосредственно автором. Мельникова К.С. лично осуществляла систематизацию, интерпретацию и статистическую обработку полученных данных. Научное осмысление результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций, а также подготовка публикаций выполнены без привлечения сторонних специалистов. Кроме того, автор разработала оригинальный подход к персонализированной фармако- и диетотерапии пациентов с пищевой аллергии основанный на учете данных молекулярно-генетического исследования полиморфизма VDR и анализа рациона методом 24 часового воспроизведения у детей младшего возраста.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Мельниковой К.С. могут быть использованы в практической работе врачей-педиатров, врачей-аллергологов-иммунологов, врачей-дерматологов, врачей общей практики амбулаторного и стационарного звена, а также включены в учебные программы

дополнительного профессионального образования по специальностям «Педиатрия», «Лечебное дело», «Аллергология-иммунология», «Дерматология».

Рекомендации представленной диссертационной работы в настоящее время используется в лечебном процессе отделения аллергологии и диетотерапии клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», ГБУЗ МО «Московского областного центра охраны материнства и детства» поликлиники №2.

Публикации по теме диссертации

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 содержания, оформления и завершенности диссертации в целом

Диссертационная работа выполнена на базе Клиники лечебного питания Федерального государственного бюджетного учреждения науки федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи. Изложено на 142 страницах печатного текста состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований и 6 глав результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, список литературы состоит из 108 источников: 65 российских, 43 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 54 таблицами и 32 рисунками, 2 клинических примеров.

Введение обосновывает актуальность темы, формулирует цели и задачи работы, автор приводит основные сведения о диссертации и результат ее апробации. Сравнительный обзор литературы дает исчерпывающие данные о исследованиях связей полиморфизма гена VDR и уровня концентраций 25(OH)D в сыворотке крови с развитием пищевой аллергии у детей младшего возраста. Описан обзор методов диагностики минеральной плотности костной ткани, композиционного состава тела в

разных возрастных группах, роль элиминационных диет у детей с ПА, что демонстрирует глубокое понимание автором исследуемой темы.

Вторая глава посвящена методологии исследования с подробным описанием критериев отбора пациентов, объему клинико-лабораторного исследования, включающие осмотр, общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, УЗИ органов брюшной полости, методам статистической обработки с использованием современных программных Statistica 10.0 и SAS JMP 11. Пациенты делились по клиническим формам ПА, а также тяжести течения заболевания.

В 3 и 4 главах представлены результаты лабораторно-инструментальных и аллергологических методов исследования. Диагноз ПА ставили на основании положительного аллергологического анамнеза, связи клинических симптомов и приемом пищевых продуктов, подтвержденных специфических IgE к пищевым аллергенам. Лидирующим в списке причинно-значимых аллергенов было: яйцо 47,5%, коровье молоко 38,8%, соя 16,3%, треска 13,8%, пшеница 12,5%. Выявлено, что поливалентная ПА достоверно чаще встречалась в группе старше 4х лет (80%) по сравнению с детьми раннего возраста (64,44%). Моновалентная аллергия чаще регистрировалась у детей раннего возраста 35,56%.

Оценка пищевого статуса выявила дефицит массы тела разной степени у всех детей из основной группы. В контрольной группе дети с нормальным пищевым статусом 77,14%. Дефицитные состояния зарегистрированы только в 12% случаев. Полученные результаты обусловлены тем, что дети из основной группы находились на строгих элиминационных диетах более 6 месяцев.

В главе 5 анализ данных по обеспеченности 25(OH)D показал сниженный уровень Витамина D у всех обследуемых детей, что подтверждает широкую распространенность гиповитаминоза D в педиатрической популяции. Важный прогностический критерий- наличие выраженного дефицита Витамина D у детей с ПА в 11,25% случаев наглядно проиллюстрирован в таблице №22 на странице 64. Отрицательная корреляционная связь между уровня обеспеченности Витамином D и тяжестью клинического течения ПА свидетельствует о значимом влиянии гиповитаминоза D на выраженность симптоматики заболевания.

Результаты заслуживающие особого внимания отмечены в 5 главе на странице 67- носительство гомозиготного варианта AA полиморфизма BsmI гена VDR характеризуется низкой концентрацией 25(OH)D в крови. Риск развития тяжелого течения ПА при наличии гомозиготного аллельного варианта BsmI AA гена VDR составил 72,7%.

Сравнительный анализ в главе 6 уровней остеокальцина и С-концевых телопептидов коллагена I типа показал, что средние значения находились в пределах возрастных норм у детей с ПА, но выявил статистически значимое снижение показателя остеокальцина в контрольной группе.

В главе 7 подробно описано медикаментозная коррекция недостаточности Витамина D у больных ПА с учетом подбора персонализированной диетотерапией. Проведена оценка эффективности и безопасности проводимой терапии, по результатам проведенного исследования у пациентов с ПА удалось достичь стойкой клинической ремиссии. Два клинических примера служат хорошим иллюстративным материалом, эффектно демонстрирующие результаты лечения.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы соответствуют поставленным целям и задачам, научно обоснованы и логически вытекают из содержания.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа написана научным языком, структурирована, все этапы исследования детально описаны. Выводы логично вытекают из полученных результатов и отражают цель и задачи. Статистическая обработка материалов проведена корректно. В автореферате изложены основные научные положения и выводы представленные в диссертационной работе. Работа выполнена на высоком методическом уровне, является целостным, качественным научным трудом.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет, работа оформлена по правилам ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Заключение

Таким образом, научный труд 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», выполненный на базе Клиники лечебного питания Федерального государственного бюджетного учреждения науки федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи под руководством доктора медицинских наук, профессора Ревякиной Веры Афанасьевны, представленный на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалифицированной работой, где решена актуальная для педиатрии научная задача: совершенствование диагностики, лечения детей от 1 до 6 лет с пищевой аллергией. Разработан алгоритм лечения, персонализированный подход успешно внедрен в педиатрическую практику. Предложенная модель «Дерево прогнозов» отражает риск развития течения ПА и позволяет детально анализировать вклад каждой отдельной переменной в формировании исхода болезни.

Диссертационная работа соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденного приказом ректора от 06.06.2022г. №0692/Р(с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом 0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, автор Мельникова Ксения Сергеевна, достойно присуждения ученой степени по специальности 3.1.21. Педиатрия, кандидата медицинских наук.

Настоящий отзыв подготовил заместитель директора по научной работе ОСП «Научно-исследовательский клинический институт Педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) д.м.н. А.Н. Пампура. Отзыв о научно-практической ценности диссертации Мельниковой Ксении Сергеевны был обсужден

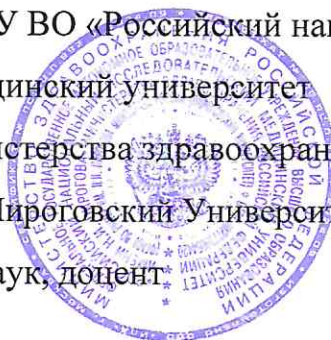
и одобрен на методическом заседании отдела аллергологии и клинической иммунологии Института Вельтищева (протокол № 2 от 14 октября 2025).

Заместитель директора по научной работе,
Заведующий отделом аллергологии и
клинической иммунологии ОСП «НИКИ Педиатрии
и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет),
доктор медицинских наук

А.Н. Пампура

Подпись Пампура А.Н. удостоверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО «Российский национальный
Исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Пироговский Университет)
Кандидат медицинских наук, доцент



О.М. Демина

« 20 » 10 2025г

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский Университет)

117513, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6, тел.: +7 (495) 434-03-29, e-mail: rsmu@rsmu.ru, сайт: <https://rsmu.ru/>