

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника клинического отдела федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Мачарадзе Дали Шотаевны на кандидатскую диссертацию 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 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность диссертационной темы

Пищевая аллергия (ПА)- многофакторная патология на развитие которой влияют генетические факторы. С 2015 года ведутся научные исследования о связи уровня 25(OH)D в сыворотке крови и гена рецептора витамина D (vitamin D receptor, VDR). К настоящему времени выделены наиболее значимые аллельные варианты (полиморфизм) BsmI (rs 1544410), TagI (rs 731236), FokI (rs 2228570) и показана их связь с развитием бронхиальной астмы.

Исследований о влиянии витамина D на развитие и течение ПА у детей практически нет, что делает актуальным изучение этой темы. Известно, что дефицит витамина D коррелирует с диетой: низкие значения витамина D отмечаются у вегетарианцев, веганов и у людей находящихся на низкокалорийных диетах. К настоящему времени нет данных о влиянии концентрации витамина D на минеральную плотность костной ткани у детей с ПА, длительно соблюдающих элиминационные диеты вследствие исключения из рациона ребенка причинно-значимых аллергенов. В этой связи актуальным остается назначение персонализированной терапии витамином D на основе молекулярно-генетического анализа и маркеров костного метаболизма у детей с ПА. В свете современных данных о роли генетических факторов в патогенезе ПА и необходимости разработки индивидуальных

подходов к лечению, изучение генетических маркеров, таких как полиморфизмы VDR и остеокальцина, приобретает особую значимость для повышения эффективности терапии и профилактики осложнений у данной категории пациентов.

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» посвящена плохо изученным аспектам влияния концентрации витамина D на тяжесть течения ПА у детей раннего возраста.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации логично вытекают из проведенной оценки, молекулярно-генетического тестирования, лабораторных и инструментальных методов обследования. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертационной работе, определяется достаточным объемом клинического материала, использованием инновационных методов диагностики и программ статистической обработки.

В исследование было включено 150 детей в возрасте лет 1 до 6 лет, и выделено 2 группы: основная группа 80 человек с установленным диагнозом ПА; контрольная группа - 70 здоровых детей. Всем пациентам проведено клинико-лабораторное обследование, проводилась оценка концентрации витамина D в крови. Пациентам из основной группы определяли связь полиморфизмов VDR (FokI, BsmI, ApaI, TaqI) и остеокальцина с тяжестью и течением ПА у детей.

Положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации обоснованы и аргументированы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Достоверность результатов определяется достаточным количеством обследованных пациентов, объемом выполненных лабораторных, инструментальных, клинических исследований. Цель и задачи сформулированы корректно. Анализ результатов проведенной работы обработан современными статистическими методами. Выводы, полученные результаты, практические рекомендации соответствуют целям и задачам исследования.

Новизна исследования обусловлена анализом связи встречаемости генотипов BsmI (rs 1544410), TagI (rs 731236), FokI (rs 2228570) полиморфных локусов гена рецептора витамина D у детей с ПА. Доказано, что полиморфный локус BsmI гена VDR чаще встречался у детей с ПА по сравнению с контрольной группой, гомозиготный тип AA полиморфного локуса BsmI у больных ПА встречался в 2,2 раза чаще, чем у детей в контрольной группе и у таких детей чаще отмечался дефицит витамина D. У детей с ПА наличие гомозиготного типа AA полиморфного локуса BsmI обуславливало среднее и тяжелое течение ПА.

Впервые для изучения пищевого статуса и композитного состава тела у детей младшего возраста был применен метод биоимпедансометрии. На основании данных молекулярно-генетического тестирования, концентрации 25(OH)D в крови, учета потребляемых продуктов содержащих витамин D и кальция, разработан алгоритм персонализированной фармако- и диетотерапии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа Мельниковой Ксении Сергеевны является оригинальным исследованием и представляет новые данные для науки и клинической практики.

Проведенное собственное клиническое исследование подтвердило связь определенных полиморфизмов и остеокальцина с тяжестью течения ПА у детей младшего возраста. Рекомендации по применению генетических

маркеров для персонализации терапии являются логичными и соответствуют современным тенденциям в области персонализированной медицины.

Полученные автором результаты активно используются в лечебном процессе 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. Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения - диагностики, профилактики, лечения, реабилитации, а также 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.

Личный вклад автора

Мельниковой К.С. принадлежит ведущая роль в выборе темы, направления исследования, тестирования пациентов, анализа и научного обоснования полученных результатов.

Автором лично проведены молекулярно-генетические исследования, проанализированы дневники питания у детей с ПА. Разработана персонализированная фармако- и диетотерапия с учетом результатом генетического тестирования. Проведена статистическая обработка и интерпретация полученных результатов, сформулированы выводы. Предложено к внедрению в практику узких специалистов модель «Дерево прогнозов», отображающая возможные риски тяжелого течения заболевания. Эффективность модели составляет 96,8%.

Полнота освещения результатов диссертации в печати.

По результатам исследования автором опубликовано 7 печатных 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 диссертации 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.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Мельниковой К.С. оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ, имеет стандартную структуру, включающую 6 глав результатов собственных исследований, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы представлен 108 источниками, из них 65 - российских и 43 - зарубежных авторов. Диссертация изложена на 142 страницах и содержит 54 таблицы и 32 рисунка. Диссертационная работа Мельниковой Ксении Сергеевны представляет собой самостоятельный научный труд, соответствующий современным стандартам и требованиям.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат Мельниковой К.С. отражает содержание диссертационной работы, соответствует основным положениям, целям и выводам, изложенных в диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Мельниковой К.С. посвящена актуальной теме отражающей связь наличия полиморфного локуса VsmI гена VDR и концентрации витамина D в крови у детей с ПА. В настоящее время работ освещающих данную проблему крайне мало. Раздел, где предложена модель

«Дерево прогнозов», отличается высокой практической значимостью. Составленный алгоритм персонализированной терапии для детей с ПА подробно отражает подбор доз витамина D, основанный на показателях генотипов. Исследование структурировано, логично, написано хорошим научным языком, имеет наглядный материал (рисунки, фотографии, таблицы). Применены современные методы статистического анализа. Выводы и практические рекомендации четко сформулированы.

Принципиальных замечаний по содержанию не выявлено, однако диссертация не лишена недостатков. Например: при обследовании детей младшего возраста был применен метод биоимпедансометрии, в работе не представлены протоколы исследования. И в качестве дискуссии вопрос к автору:

1. Почему нет сравнения пищевых причинно-значимых аллергенов выявляемых 10 лет назад и на данный момент в современной популяции?

Диссертационная работа Мельниковой Ксении Сергеевны является научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача – совершенствование диагностики, лечения детей от 1 до 6 лет с пищевой аллергией.

По своей актуальности, научной новизне, достоверности, диссертационная работа соответствует 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.)

