

ОТЗЫВ
официального оппонента
доктора медицинских наук, профессора,
заведующего кафедрой педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО
«Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России Белоусовой Тамары Владимировны
на диссертационную работу Жекайте Елены Кястутисовны
«Изучение влияния генетических и экзогенных факторов на развитие дефицита
витамина D у детей и подростков с муковисцидозом в возрастном аспекте. Вопросы
профилактики», представленной на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Актуальность темы исследования.

Диссертация Жекайте Елены Кястутисовны посвящена изучению актуальной проблемы – выявлению генетических и экзогенных факторов риска дефицита и недостаточности витамина D у детей. В настоящее время научный интерес в мире к данному направлению особенно актуализирован в связи с тем, что подтверждено участие витамина D в регуляции экспрессии генов, ассоциированных с многочисленными процессами в организме человека, в том числе, такими как воспаление, иммунитет, репарация органов и тканей. Многогранные эффекты витамина D на физиологические процессы в организме, диагностика и профилактика недостаточности витамина D имеет большое значение для поддержания и сохранения популяционного здоровья.

В нашей стране изучалась роль различных экзогенных факторов в развитии недостаточности витамина D у здоровых детей раннего возраста. Вместе с тем, исследования по статусу витамина D у детей старшего возраста, на основании которых могли быть разработаны вопросы диагностики и профилактики недостаточности и дефицита витамина D у детей и подростков в РФ, практически раритетны. А научных исследований по статусу витамина D у пациентов с муковисцидозом не проводилось совсем. Помимо этого, отсутствуют также исследования по определению роли генетических факторов в развитии недостаточности витамина D у здоровых детей и у

пациентов с муковисцидозом, учитывая генетическую природу заболевания и влияние витамина D на экспрессию большого числа генов, в том числе участвующих в метаболизме витамина D (гены 1 фазы биотрансформации ксенобиотиков, влияющие на деградацию сывороточного кальцидиола - изоформы цитохрома P450, гены определяющие активность VDR).

Приведенные доводы позволяют считать диссертацию Жекайте Е. К. не только актуальной, но и своевременной, очень важной, особенно для практического здравоохранения. В представленной работе изучены, в том числе, молекулярно-генетические механизмы и экзогенные факторы в механизмах формирования недостаточности/ дефицита витамина D у пациентов с муковисцидозом.

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

Вызывает глубокое уважение высокий методический уровень диссертационной работы. Научные положения, выводы обоснованы достаточным числом наблюдений, подтверждены грамотной статистической обработкой. Для получения представленных результатов, обоснованности выводов и рекомендаций автором осуществлено большое число наблюдений, в частности, обследованы 616 детей и подростков, из них больных с муковисцидозом - 283, здоровых – 333. При этом, не менее важно, что исследование организовано как многоцентровое и выполнено на сертифицированном оборудовании ФГБНУ МГНЦ. При обработке полученных данных использован широкий спектр современных методов математической обработки и медико-биологической статистики, включая электронные компьютерные программы (статистическая обработка проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics и программы MDR 3.0.2 (для исследования ассоциации уровня витамина D с полиморфизмом в гене VDR)). Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике.

Диссертация изложена логично, написана хорошим литературным языком, иллюстрирована таблицами, наглядными рисунками, производит впечатление фундаментальной работы.

Цель, поставленная в работе, раскрыта, сформулированные задачи выполнены.

Научные положения, выносимые на защиту, и выводы полностью отражают содержание работы, логично следуют из полученных результатов исследования.

Достоверность и новизна исследований, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В рамках многоцентрового исследования в трех регионах РФ (Московская область, Красноярский и Ставропольский края) с разным уровнем инсоляции, в 4 сезона года, впервые изучена частота недостаточности/дефицита витамина D у здоровых детей и у пациентов с муковисцидозом в различные возрастные периоды. Установлено влияние сезона года (весна) и профилактической дозы холекальциферола (1000МЕ и более) на содержание 25(OH)D у здоровых детей.

К основным факторам, влияющим на уровень витамина D, по полученным автором результатам, отнесены возраст, сезон года (зима, весна, осень), организация профилактики недостаточности витамина D (назначенная доза холекальциферола). Зависимость уровня 25(OH)D от поступления витамина D с пищей, продолжительности солнечного сияния (ПСС) получена только при условии отсутствия профилактики, зависимость от региона проживания не установлена.

Впервые в рамках настоящего исследования показано, что уровень АМП (HNP1-3, LL-37) повышен у детей с муковисцидозом по сравнению со здоровыми детьми, у которых они снижаются с возрастом, а при муковисцидозе – повышаются, что обусловлено прогрессированием заболевания. По результатам данной работы влияние полиморфизмов в генах 1 фазы биотрансформации ксенобиотиков CYP2C9*3 (1075A > C), CYP3A4*3 (с.1334T > C), CYP2C9*2 (с.430C > T), CYP2D6*4 (с.1846G > A), CYP3A4*1B (с.-392C > T) и гена VDR (с.1206T > C(A > G), (с.152T > C), (с.1174+283G > A) на содержание 25(OH)D в группе здоровых детей и пациентов с муковисцидозом не установлено. Доказано влияние полиморфизмов в гене VDR на уровень витамина D при муковисцидозе. Низкое содержание витамина D зарегистрировано при CC генотипе полиморфизма

в гене VDR с.1206T > C(A > G) – TaqI. Изучение совместного влияния трех полиморфизмов в гене VDR позволило выявить гаплотипы, угрожаемые по развитию дефицита витамина D.

Создана база данных пациентов с различными генотипами генов 1 фазы биотрансформации ксенобиотиков – CYP2C9*3, CYP3A4*3, CYP2C9*2, CYP2D6*4, CYP3A4*1B и VDR (с.1206T > C (A > G)), (с.152T > C), (с.1174+283G > A) и ответом на терапию по коррекции дефицита витамина D, которая может использоваться в дальнейших исследованиях.

Указанный принцип рандомизации групп и уровень организации проведенного исследования позволил автору получить убедительные, новые данные, чрезвычайно важные для практического здравоохранения по всей Российской Федерации.

Научно-практическая значимость результатов диссертационной работы.

Заключается в разработке комплексного подхода к изучению факторов, влияющих на уровень витамина D у здоровых детей и у пациентов с муковисцидозом. Созданная модель развития недостаточности/дефицита витамина D при муковисцидозе и разработанный алгоритм диагностики дефицита витамина D у детей с муковисцидозом в различные возрастные периоды с учетом факторов риска, могут быть использованы в работе структурных подразделений на территории всей РФ. Персонализированный подход к подбору профилактической дозы витамина D, указанный в алгоритме, позволит обеспечить адекватный уровень кальцидиола и обеспечить эффективную профилактику недостаточности витамина D независимо от региона проживания и питания ребенка.

Доказана необходимость круглогодичной профилактики недостаточности витамина D у пациентов с муковисцидозом с первых недель жизни и показана ее эффективность на примере Московского региона, что явилось основой для разработки методических рекомендаций.

Результаты диссертационного исследования по профилактике недостаточности/дефицита витамина D у пациентов с муковисцидозом внедрены в практику работы в центрах муковисцидоза Московской области (ГБУЗ МО «ДКМЦМО»), Красноярского края (КГБУЗ «Красноярская межрайонная

клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона»), Ставропольского края (Краевая детская клиническая больница г. Ставрополя), Томской области (ОГАУЗ «Детская Больница № 12), Пермского края (ГБУЗ Пермского края «Краевая детская клиническая больница»).

Полученные результаты могут быть также использованы в качестве инструмента дальнейших научных и практически важных исследований.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем ученой степени.

Материалы диссертации апробированы на конференциях различного уровня, в том числе, с международным участием. По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Оценка содержания диссертации.

Диссертация написана в традиционном формате, изложена на 137 страницах компьютерного текста и состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, материала и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 253 источника, из них 60 отечественных и 193 – зарубежных авторов, содержит также раздел приложения. Работа иллюстрирована 46 таблицами и 22 рисунками.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, формулирует его цель и задачи, научную новизну, практическую значимость, а также выносимые на защиту положения. Указанные разделы логично отражают методологию выполненной научной работы.

В обзоре литературы проведен анализ достаточного количества научных источников для объективного представления о состоянии проблемы, рассматриваемой в диссертации.

В главе «Материал и методы» представлена характеристика научной работы с точки зрения клинической эпидемиологии, определяются критерии включения, описывается дизайн и методы клинико-лабораторного и функционального

обследования пациентов. Описанные в этой главе методы статистической обработки материала корректны и адекватны для решения поставленных задач.

Результаты собственных исследований представлены в последующих 2 главах диссертации.

В частности, в главе 3 автор анализирует полученные данные по оценке статуса витамина D у здоровых детей и у детей, страдающих муковисцидозом. Тщательно проанализировано влияние возраста, пола, сезона года, продолжительности солнечного влияния, поступления витамина D с пищей, региона проживания на обеспеченность витамином D здоровых детей и пациентов с муковисцидозом, проживающих в трех регионах РФ, расположенных на различной географической широте (Московский регион, Красноярский край, Ставропольский край).

Представлена оценка влияния терапии муковисцидоза и его осложнений на статус витамина D у пациентов, а также корреляция с функцией легких у пациентов с муковисцидозом. Установлена взаимосвязь уровня АМП у здоровых детей и у детей с муковисцидозом в зависимости от возраста и от содержания витамина D. Проведен анализ влияния полиморфизмов в генах первой фазы биотрансформации ксенобиотиков и полиморфизмов в гене VDR на уровень витамина D у пациентов с муковисцидозом. Глава 4 посвящена исследованию эффективности применения более высоких профилактических доз витамина D у пациентов с муковисцидозом в Московском регионе в 2016–2018 годах. Было установлено, что процент детей с недостаточностью и дефицитом витамина D в средней (4–10 лет) и старшей (11–18 лет) возрастной группе при применении повышенных доз витамина D снизился двукратно.

В заключении представлена модель развития дефицита витамина D при муковисцидозе и разработанный алгоритм диагностики и подбора профилактических доз холекальциферола.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, сформулированы четко, отражают новизну и суть исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат соответствует основному содержанию диссертации, оформлен в соответствии с требованиями, полностью отражает основные положения и содержание диссертации. Иллюстративный материал представлен в достаточном объеме.

Принципиальных замечаний по сути работы и выводам, сформулированным по ее результатам, нет.

В процессе изучения материалов диссертации возникли следующие вопросы и пожелания:

1. Изучалась ли в данной работе физическая активность детей, которая по литературным данным может быть фактором, влияющим на уровень витамина D?

2. Насколько сложной представляется проблема ежедневного постоянного профилактического приема препаратов витамина D и насколько быстрым будет снижение уровня 25(OH)D у пациентов с муковисцидозом при нерегулярном приеме витамина D?

В качестве пожелания хочется подчеркнуть необходимость продолжения научных исследований по данной теме.

Заключение.

Диссертационная работа Жекайте Елены Кястутисовны «Изучение влияния генетических и экзогенных факторов на развитие дефицита витамина D у детей и подростков с муковисцидозом в возрастном аспекте. Вопросы профилактики», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной задачи в области педиатрии по профилактике недостаточности и дефицита витамина D у детей с муковисцидозом, результатом которой является повышение эффективности лечебно-диагностических и профилактических мероприятий.

Диссертационная работа Жекайте Е. К. по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта

9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утвержденного постановлением Правительства РФ от 28.08.2017г. №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Елена Кястутисовна Жекайте заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный

медицинский университет» Минздрава России,

доктор медицинских наук,

профессор

«12» ноября 2020г.



Белоусова Тамара Владимировна

Подпись д.м.н., профессора Белоусовой Тамары Владимировны

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный

медицинский университет» Минздрава России,

доктор медицинских наук,

профессор



Осипенко Марина Федоровна

Контактные данные

Адрес: 630091, г. Новосибирск,

Красный проспект, 52,

тел.: +7 (383) 222-32-04,

e-mail: rector@ngmu.ru

<http://ngmu.ru/>