

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента профессора кафедры педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, доцента Пановой Ирины Витальевны по диссертации Иксанова Сабита Даутовича на тему: «Влияние генетических полиморфизмов генов IL-1 $\beta$  и IL1RN на течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и эрозивного гастродуоденита у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

### **Актуальность выполненного исследования**

Хронические заболевания органов пищеварения у детей широко распространены и в настоящее время не имеют тенденции к снижению. В структуре хронической патологии органов желудочно-кишечного тракта у детей и подростков значимое место занимают заболевания гастродуоденальной зоны, среди которых высокая медико-социальная значимость отводится эрозивно-язвенным поражениям верхних отделов желудочно-кишечного тракта — хроническому гастриту (гастродуодениту) с эрозиями и язвенной болезни с локализацией язвы в луковице двенадцатиперстной кишки. Обращает на себя внимание, что болезни пищеварительной системы начинаются еще в дошкольном возрасте, склонны к рецидивированию, значительно влияют на качество жизни и могут приводить к инвалидизации в подростковом возрасте. Внедрение в педиатрическую практику современных методов диагностики хронических заболеваний гастродуоденальной области позволило улучшить их распознавание на ранних этапах развития болезни, однако, в настоящее время отсутствуют инструменты прогнозирования и оценки степени риска формирования язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) у детей

с гастродуоденальной патологией. В то же время, разработка подобных прогностических решений будет способствовать созданию персонафицированной терапии и реабилитационных программ у больных.

Наследственная предрасположенность является одним из этиопатогенетических факторов развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Анализ литературных материалов позволяет выделить ряд генов-кандидатов, играющих роль в формировании язвенной болезни: PSCA, ABO, IL1 $\beta$ , IL1RN, TNF $\alpha$ , HSP70-1, GSR, TLR4, TLR2, TLR9, MMP-1, MMP-3, MMP-9, TIMP-3, PGC, MIF, MPO, COX-1. Согласно современным медицинским обзорам, при всей несомненной общности патогенетических механизмов, девиация в реализацию язвенной болезни двенадцатиперстной кишки или хронического гастродуоденита во многом продиктована особенностями иммунологического реагирования, которое в свою очередь обусловлено изменением нуклеотидной последовательности генов интерлейкинов. В то же время, наиболее актуальным представляется изучение изменение нуклеотидной последовательности генов семейства интерлейкина 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), учитывая доказанное их влияние на ульцерогенез и формирование осложнений, в частности малигнизацию, у пациентов старше 18 лет.

Таким образом, работа Ихсанова С. Д. «Влияние генетических полиморфизмов генов IL-1 $\beta$  и IL1RN на течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и эрозивного гастродуоденита у детей», посвящена решению сложной задачи современной педиатрии, а актуальность ее несомненна и очевидна. Автор убедительно обосновал актуальность и значимость своего диссертационного исследования, определил его цель и задачи. Поставленная цель полностью соответствует приоритетным направлениям исследования в педиатрии.

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

Основные научные положения диссертационной работы, выдвигаемые автором, сделанные выводы и практические рекомендации по использованию полученных результатов всесторонне обоснованы и статистически достоверны. Этому способствует объем и комплексность выполненных современных, в том числе иммунологических и иммуногенетических исследований в репрезентативной группе наблюдений, использование современных методов обработки цифрового материала. Степень обоснованности определена грамотным составлением групп и подбором достаточного количества больных для достоверной статистической обработки. В ходе проведения данной работы было обследовано 100 детей с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны. Для корректного разделения по группам оценивался катамнез пациентов с глубиной поиска в 3 года. В качестве контрольной группы для иммунологического и генетического исследования было обследовано 100 условно здоровых детей.

Проведено комплексное клинико-лабораторное, инструментальное и иммуногенетическое обследование с определением IL-1 $\beta$  в сыворотке крови и секрете желудка, а также полиморфизмов RS16944, C+3953T гена IL-1 $\beta$  и VNTR полиморфизма гена IL1RN. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel, STATISTICA 12.0, Stat Soft, Inc и SPSS-16. Основные положения и выводы диссертации статистически достоверны. Практические рекомендации конкретизированы и оптимальны для использования лечебно-профилактическими учреждениями детского здравоохранения.

## **Достоверность и научная новизна положений, выводов и рекомендаций**

Диссертационную работу Ихсанова С. Д. можно считать приоритетной в изучении патогенетических механизмов эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у детей.

Изучены этиопатогенетические факторы и особенности клинической картины у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и эрозивным гастродуоденитом (ЭГД) у детей. Определена клиническая значимость изменения уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 в сыворотке крови и секрете желудка у детей с ЯБДПК и ЭГД с учетом фазы заболевания. В работе изучены фенотипассоциированные связи полиморфизмов С (+3953) Т, С (-511) Т гена ИЛ-1 $\beta$  и VNTR ИЛ1RN у детей с ЯБДПК и ЭГД. Определено влияние межгенных взаимосвязей полиморфизмов С (+3953) Т, С (-511) Т гена ИЛ-1 $\beta$  и VNTR полиморфизма гена ИЛ1RN на риск реализации ЯБДПК. Создана математическая модель индивидуального прогноза риска формирования ЯБДПК и ЭГД у детей на основании выявленных фенотипических, иммунологических и молекулярно-генетических предикторов.

Основные научные положения, выдвигаемые автором, сделанные выводы и практические рекомендации по использованию полученных результатов в клинической практике обоснованы и достоверны.

Научные изыскания Ихсанова С. Д. отвечают современным требованиям. Объем проведенных исследований является достаточным для выводов и рекомендаций, а также сформулированных автором научных положений. Научные положения и выводы логичны, основываются на глубоком анализе материалов исследования с использованием современных достоверных методов обработки. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы, сделанные автором, логически вытекают из содержания работы и отражают суть проведенных исследований, полностью соответствуют поставленным в работе задачам.

По теме диссертации опубликовано 11 работ, из них 5 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования

РФ и 1 работа – в Web of Science, в которых полностью отражены все основные положения и выводы, изложенные в диссертации.

Диссертация соответствует специальности 3.1.21. Педиатрия.

### **Научно-практическая значимость диссертации**

Практическое значение представленной диссертационной работы определяется многогранностью затрагиваемой проблемы. В диссертационном исследовании определены патогенетические механизмы заболеваний (ЯБДПК и ХГД) с позиций иммуногенетического реагирования с последующей разработкой математической модели расчёта риска формирования язвенной болезни двенадцатиперстной кишки за счет комплексной оценки гомозиготного биаллельного генотипа полиморфизма С-3953Т по мутантному аллелю, гетерозиготному С-511Т гена IL-1 $\beta$ , пола и возраста пациента. Использование математической модели для расчета риска формирования язвенной болезни при поражении верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей в клинической практике позволит своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия у пациентов, с целью предупреждения развития ЯБДПК и модифицировать алгоритм наблюдения. Это повысит качество жизни больных и позволит снизить заболеваемость данной нозологической формой.

В клинической практике определение показателей цитокинов, а именно IL-1 $\beta$  и IL-8, в сыворотке крови и/или секрете желудка может быть использовано в качестве дополнительных дифференциально-диагностических критериев у детей для уточнения фазы заболевания, особенно при малосимптомном или атипичном течении.

Результаты исследования представляют интерес для широкого круга врачей и в первую очередь, для педиатров, гастроэнтерологов и эндоскопистов.

Результаты работы используются в учебном процессе на кафедрах ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, а также в лечебных учреждениях города.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность**

Диссертация написана в традиционном монографическом стиле на 169 страницах машинописного текста в компьютерном исполнении, работа состоит из «введения», «обзора литературы», главы «материалы и методы исследования», 5 глав, отражающих результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает в себя 187 источников, из них 105 – отечественных и 82 зарубежных авторов. Работа написана грамотным литературным языком, содержит 75 таблиц, 12 рисунков, 2 клинических примера и 3 приложения.

В первой главе автор провел критический анализ литературных сведений, касающихся проблем диагностики заболеваний гастродуоденальной системы у детей, протекающих с формированием эрозивного или язвенного дефекта. Во второй главе описан дизайн исследования, дана подробная характеристика основной группы пациентов и описаны основные стандартизированные и специальные научно-исследовательскими методы, определившими структуру и концепцию исследования (определение уровня IL-1 $\beta$  и IL-8 в сыворотке крови и секрете желудка методом иммуноферментного анализа (ИФА), генотипирование полиморфных маркеров генов цитокинов IL-1 $\beta$ , IL1RN с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ). В третьей главе автором проведена оценка влияния этиологических факторов, особенностей клинического течения, а также частота и вариабельность коморбидной патологии у детей с язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и эрозивным гастродуоденитом. Четвертая глава посвящена изучению изменения показателей топического (в секрете

желудка) и секреторного уровней – IL-1 $\beta$  и IL-8 с учетом нозологических форм и фазы заболевания. В результате изучения особенностей цитокинопосредованного воспаления были предложены новые дополнительные критерии оценки активности патологического процесса в слизистой гастродуоденальной зоны.

В пятой главе автором подробно изучено влияние генетических полиморфизмов, в частности полиморфизма C (+3953) T гена IL-1 $\beta$ , (-511C/T) гена IL-1 $\beta$  и полиморфизма VNTR гена IL1RN как у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, так и при эрозивных гастродуоденитах. В результате изучения влияния модификаций генов IL-1 $\beta$  и IL1RN на заболевания определены варианты генотипов для прогнозирования формирований эрозивно-язвенного поражения органов пищеварения у детей.

В шестой главе определено влияние межгенных взаимосвязей полиморфизмов C (+3953) T, C (-511) T гена IL-1 $\beta$  и VNTR полиморфизма гена IL1RN и выявлены гаплотипы и варианты трехфакторного взаимодействия предрасполагающие к формированию ЯБДПК и ЭГД у детей.

В седьмой главе описано создание математической модели индивидуального прогноза риска формирования ЯБДПК у детей на основании выявленных фенотипических, иммунологических и молекулярно-генетических предикторов. Для осуществления программы логистической регрессии в ходе исследования произведен отбор основных факторов, являющихся предикторами возникновения язвенной болезни с последующим созданием прогностического алгоритма с наибольшей точностью предсказания.

### **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Тем не менее, для дискуссии есть вопросы:

1. Выявлялись ли в процессе набора материала больные с сочетанной хронической патологией верхних отделов ЖКТ, а именно: ЯБДПК+ЭГД?
2. Может ли ЭГД с эрозиями в двенадцатиперстной кишке иметь более высокий риск трансформации в ЯБДПК в сравнении с ЭГД с эрозиями в желудке?
3. Насколько часто встречалось при ЭГД одновременное присутствие эрозий в желудке и двенадцатиперстной кишке?

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат соответствует материалам диссертационного исследования, написан грамотным научным языком. Оформление автореферата соответствует общепринятым требованиям, принципиальных замечаний по его структуре и содержанию нет.

### **Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»**

Таким образом, диссертационная работа Ихсанова Сабита Даутовича на тему: «Влияние генетических полиморфизмов генов IL-1 $\beta$  и IL1RN на течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и эрозивного гастродуоденита у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной педиатрии по изучению проблемы диагностики и прогнозирования формирования язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей.



Диссертационная работа Иханова Сабита Даутовича соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 25.01.2024 № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

### **Официальный оппонент**

профессор кафедры педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.01.08 - Педиатрия), доцент



Панова Ирина Витальевна

«22» июля 2024г.

Подпись И.В. Пановой заверяю:

Ученый секретарь ученого совета

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор



Сапронова Н.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России). 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, здание 29; +7(863)3058900; [okt@rostgmu.ru](mailto:okt@rostgmu.ru), оф.сайт <http://www.rostgmu.ru>