

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующей кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Файзуллиной Резеды Абдулахатовны на диссертационную работу Ихсанова Сабита Даутовича на тему: «Влияние генетических полиморфизмов генов IL-1 β 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

На сегодняшний день хронические гастродуодениты (ХГД) и язвенная болезнь занимают значимые позиции в педиатрической гастроэнтерологии вследствие роста распространенности, омоложения дебюта, рецидивирующего течения, вероятности развития осложнений и коморбидных состояний, влияния на психологическое, эмоциональное и физическое здоровье ребенка со снижением качества жизни. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) и эрозивные гастродуодениты представляют собой группу хронических воспалительных заболеваний слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, формирование которых происходит в результате взаимодействия экзогенных и эндогенных факторов, при этом причины возникновения и механизмы реализации физиологических поломок у детей во многом идентичны. Противоречивым остается тезис о том, что больные с ХГД являются угрожаемыми по риску развития ЯБДПК, поскольку их объединяет общность этиологических факторов и патогенетических механизмов. В то же время, девиация в реализацию язвенной болезни или эрозивного гастродуоденита, во многом ассоциирована с генетически предопределенными особенностями иммунного реагирования, в частности, цитокинового ответа, степень активности которого в свою очередь продиктована уровнем экспрессии кодирующих генов. Обобщая сведения о влиянии изменения нуклеотидной последовательности генов семейства интерлейкина 1 β (IL-1 β)

на риск формирования и течение эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, следует признать данное направление наиболее значимым.

Отсутствие на амбулаторном и госпитальном этапах методов прогнозирования риска развития ЯБДПК у потенциального пациента вызывает ряд вопросов по усовершенствованию лабораторно-инструментального обследования. В связи с этим, уточнение иммуногенетических основ эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны у детей с возможностью создания простого информативного алгоритма, основанного на достоверных клинических и иммуногенетических маркерах, является важной задачей современной детской гастроэнтерологии. Данной проблематике и посвящено диссертационное исследование Ихсанова С.Д.

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

Все основные положения диссертации, сделанные выводы и рекомендации полностью вытекают из результатов проведенных исследований.

Полученные данные базируются на выверенном дизайне, адекватно раскрывающем цели и задачи исследования. Этому способствует репрезентативный объем выборки, в которую были включены 100 пациентов с верифицированными диагнозами «эрозивный гастродуоденит» и «язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки», обследованных стандартными методиками и специальными научно-исследовательскими методами, определившими структуру и концепцию исследования (определение уровня IL-1 β и IL-8 в сыворотке крови и секрете желудка методом иммуноферментного анализа, генотипирование полиморфных маркеров генов цитокинов IL-1 β , IL1RN с помощью анализа полимеразной цепной реакции и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов).

Все полученные результаты подвергнуты корректной и тщательной статистической обработке, в том числе с использованием современных методов непараметрической статистики и логистической регрессии для построения математической модели. Основные научные положения являются вполне обосно-

ванными, так как базируются на достоверных закономерностях, установленных автором по результатам проведенной работы. Выводы логично вытекают из результатов работы, они в полной мере соответствуют поставленным задачам и являются основанием для сформулированных практических рекомендаций. Выводы отражают суть законченной диссертации.

Достоверность и научная новизна положений, выводов и рекомендаций

К основным элементам научной новизны исследования Ихсанова С.Д. следует отнести то, что автор с помощью метода логистической регрессии разработал математическую модель для индивидуального прогнозирования риска развития ЯБДПК у детей с поражением гастродуоденальной зоны.

В диссертации Ихсанова С.Д. комплексно изучены патогенетические маркеры иммунного реагирования (IL-1 β , IL-8) в сыворотке крови и секрете желудка у детей с ЯБДПК и ЭГД с учетом фазы заболевания. При этом определена однонаправленность изменений показателей в биологических жидкостях и ассоциация колебаний уровня цитокинов с фазой активности воспалительного процесса в слизистой желудка и/или двенадцатиперстной кишки у детей.

Вызывают интерес главы диссертационного исследования, посвященные изучению влияния как изолированных полиморфизмов C(+3953)T, C(-511)T гена IL-1 β и VNTR IL1RN на фенотипические проявления ЯБДПК и ЭГД, так и идентификации двухфакторных и трехфакторных межгенных взаимодействий обладающих предрасполагающими или протективными влиянием на формирование деструктивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у детей.

Для достижения поставленных целей автором поставлены и решены 5 задач. Положения, выносимые на защиту, обосновывают концептуальную основу диссертации. В обзоре литературы автор изложил данные аналитической оценки вопросов этиологии и патогенеза язвенной болезни, эрозивного гастродуоденита с учетом современных представлений иммунологического реагирования в контексте влияния полиморфизмов генов цитокинов на уровень экспрессии кодируемых белков и влияния на фенотип деструктивно-язвенных заболеваний га-

стродуоденальной зоны у детей. Дизайн исследования соответствует поставленным задачам, выбранные методы корректны.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений и обоснована грамотно проведенным статистическим анализом в IBM SPSS Statistics. Выводы и рекомендации научно обоснованы, соответствуют основным положениям диссертации и существу выполненной работы, основываются на глубоком анализе материалов исследования с использованием современных методов обработки.

По теме диссертации опубликовано 11 работ, из них 5 – в журналах, рецензируемых ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, в которых полностью отражены все основные положения и выводы, изложенные в диссертации.

Диссертация соответствует специальности 3.1.21. Педиатрия.

Автореферат соответствует материалам диссертационного исследования, принципиальных замечаний по его структуре и содержанию нет.

Научно-практическая значимость диссертации

На основании проведенного углубленного статистического анализа клинико-anamnestических и лабораторных данных было конкретизировано научное представление о ведущих механизмах развития и способах иммунного ответа при эрозивном гастродуодените и ЯБДПК у детей с учетом периода заболевания, что послужит теоретико-методологической основой дальнейшего для дальнейшего исследования.

Научная значимость диссертационной работы состоит в уточнении патогенеза хронического эрозивного гастродуоденита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с позиций оценки иммунного реагирования с уточнением генетических основ заболевания. Полученные автором в ходе статистического анализа фенотипические связи изучаемых генетических вариантов, можно рассматривать как дополнительные доказательства патогенетической роли поли-

морфизмов C(+3953)T, C(-511)T гена IL-1 β и VNTR IL1RN в генезе реализации язвенно-эрозивных поражений гастродуоденальной зоны у детей.

Практическая значимость работы определяется возможностью персонализированного расчета риска развития язвенного поражения органов гастроинтестинальной зоны в зависимости от комбинации предрасполагающих или протективных генетических маркеров в сочетании с клиническими показателями (гендерной принадлежности и возраста пациента). На основании полученных данных предиктивная модель индивидуального прогноза риска формирования ЯБДПК у детей, имеющая высокий уровень показателей чувствительности и специфичности. Обоснована необходимость изучения показателей цитокинов IL-1 β и IL-8 для уточнения фазы воспалительного процесса, что особенно актуально при малосимптомном течении заболеваний.

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

Замечания

1. По последнему выводу в диссертации – про математическую модель – может поставить значимые предикторы для прогностической модели.
2. В «Актуальности» желательно больше ссылок на литературу.

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

Таким образом, диссертационная работа Ихсанова Сабита Даутовича «Влияние генетических полиморфизмов генов IL-1 β 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 совре-

менной педиатрии по изучению диагностики и прогнозирования эрозивного гастродуоденита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей.

По актуальности, объему исследуемого материала, методическому уровню, научной и практической значимости диссертационная работа Ихсанова 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:

Заведующая кафедрой пропедевтики
детских болезней и факультетской
педиатрии Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Казанский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
420012, Приволжский федеральный округ,
Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49
тел./факс +7(843) 236-06-52,
E-mail: rezeda.faizullina@kazan-gmu.ru
доктор медицинских наук (14.01.08 – Педиатрия),
профессор

92

Файзуллина Резеда Абдулахатовна

« 19 »



Подпись д.м.н., профессора Файзуллиной Р.А. заверяю.
Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор

Мустафин Ильшат Ганиевич