

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования

«Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России)

Студенческая ул., д.10. Воронеж, 394036
Тел. (473)259-38-05, Факс: (473)253-00-05
E-mail: mail@vrngmu.ru; vrngmu.ru
ОКПО 01963002; ОГРН 1033600044070;
ИНН/ КПП 3666027794/366601001

29.08.2024 № 19-1580

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-инновационной
деятельности Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Воронежский
государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
Заслуженный изобретатель
Российской Федерации,
д.м.н., профессор А.В. Будневский



2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации 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 учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность темы исследования

Представленная к защите диссертационная работе С.Д. Ихсанова посвящена изучению особенностей течения эрозивно-язвенных поражения желудка и ДПК в зависимости от генетических полиморфизмов генов IL-1 β и IL1RN, участвующих в воспалительном ответе, а также поиску метода прогнозирования течения патологии.

Несмотря на значимые успехи в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) и эрозивного гастрита, дуоденита (ЭГД), связанные с эффективностью антихеликобактерной терапии, данные заболевания занимают значимое место в структуре патологии желудочно-кишечного тракта у детей и подростков. Ещё более тревожным фактом является их рецидивирующий характер, причины которого, за исключением неэффективной эрадикации или реинфекции *H. pylori*, часто остаются неизвестными. В практической гастроэнтерологии в настоящее время нет современных методов, показателей, которые можно было бы применить в качестве маркёров прогноза неблагоприятного течения эрозивно-язвенного поражения у детей, а также трансформации поверхностных форм хронического гастродуоденита в эрозивный или в язвенную болезнь. На сегодняшний день в качестве таких маркёров рассматриваются предложенные ещё в конце прошлого века для язвенной болезни такие клинические показатели как наличие большой язвы, множественных язв, рецидивов, сезонности обострения и некоторые другие. Одним из факторов является наследственная предрасположенность, которая отмечается примерно у 60% больных, но механизмы её в настоящее время окончательно не уточнены. В этой связи представленная работа является не просто актуальной, а одной из единичных в России, посвященных генетическим аспектам ЯБ ДПК и ЭГД у детей.

В формировании язвенной болезни отводится роль многим генам, определяющим выраженность различных факторов патогенеза – секрецию пепсина, муцина, других факторов, а также воспалительного ответа в виде синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, в частности интерлейкинов 1β и $1RN$. Среди генетических предикторов определённая роль принадлежит системе цитокиновой регуляции, позволяющей оценить генетически определенный тип и характер иммунного ответа, что, в свою очередь, может определять особенности клинического течения и вариабельность нозологических форм при поражении гастродуоденальной зоны у детей.

Уточнение значимости наследственных или спонтанных мутаций имеет большое значение и открывает новые перспективы для ведения больных детей с

ЯБ ДПК и ЭГД на основе персонализации лечебных подходов. Именно поэтому исследования автора по разработке метода прогнозирования риска эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны с учётом молекулярно-генетических предикторов представляются актуальными и важными как в научном, так и в практическом плане.

Таким образом, работа Иксанова С.Д. посвящена решению сложной задачи современной педиатрии и её актуальность не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Новаторство исследования заключается в углубленном изучении межгенных взаимодействий генов IL-1 β в фокусе эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. Рассмотрена клиничко-иммунологическая и эндоскопическая картина ЭГД и ЯБДПК в детской популяции в разные возрастные периоды, а также верифицированы гендерные особенности и коморбидные состояния гастродуоденальной зоны при язвенно-эрозивном поражении верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей. Определены частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов генов цитокинов IL-1 β , IL1RN у здоровых лиц и детей с эрозивно-деструктивными заболеваниями ЖКТ. Выявлены генетические предикторы развития ЯБДПК и ЭГД у детей. Впервые статистически обоснован синергизм биаллельных полиморфизмов гена IL-1 β в позициях -511, +3953 и VNTR полиморфизма гена IL1RN в отношении риска развития ЯБ ДПК и ЭГД. Впервые проведен комплексный анализ и систематизация предикторов развития ЯБДПК, в том числе с позиций генеалогических, клинических, иммунологических и генетических аспектов. На основании полученных данных разработана математическая модель оценки риска формирования ЯБДПК у детей, имеющая хорошие показатели чувствительности и специфичности, позволяющая совершенствовать долгосрочный прогноз с последующей модификацией тактики наблюдения за детьми с патологией гастродуоденальной зоны.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность полученных результатов обусловлена, во-первых, достаточным количеством наблюдений – в исследование включено 100 детей с ЯБ ДПК (n=46) и ЭГД (n=54). Во-вторых, использованием для диагностики современных высокоинформативных традиционных клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования, а также дополнительных иммунологических (определение цитокинов) и генетических (метод полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов) исследований. В-третьих, адекватной статистической обработкой полученных данных.

Основные научные положения диссертационной работы, выдвигаемые автором, сделанные выводы и практические рекомендации по использованию полученных результатов всесторонне обоснованы и статистически достоверны. Научные положения и выводы диссертации вытекают из результатов проведенных исследований и полностью им соответствуют.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Основные положения исследования доложены на Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликовано 11 работ, из них 5 – в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации научных исследований. Тематика опубликованных работ в достаточной мере отражает содержание диссертации.

Диссертация полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, отражает ее основные положения, результаты и выводы, дает полное представление о выполненной работе.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационное исследование отличается новизной подходов к решению поставленных задач. В рамках данной работы впервые проведено исследование большого комплекса показателей, отражающих различные аспекты иммунных и иммуногенетических механизмов у детей с ЯБ ДПК и ЭГД.

В ходе исследования было конкретизировано научное представление о ведущих механизмах развития и способах иммунного ответа при ЭГД и ЯБДПК у детей разных возрастных периодов, что послужит теоретико-методологической основой для дальнейшего построения плана диагностического поиска заболевания. Выявленные достоверные различия уровня цитокинов (IL-1 β , IL-8) в сыворотке крови и секрете желудка в зависимости от фазы заболевания позволят интерпретировать их в качестве диагностических маркеров для объективизации фазы воспалительного процесса, что особенно актуально при малосимптомном течении заболеваний.

Впервые изучены полиморфизмы С (+3953) Т, С (-511) Т гена IL-1 β и VNTR гена IL1RN во взаимосвязи с клинико-анамнестическими особенностями и показателями лабораторно-инструментальных методов исследования у детей с ЯБДПК или ЭГД и определено влияние межгенных взаимосвязей данных полиморфизмов, что послужило основой для создания прогностической математической модели для расчета степени риска формирования язвенной болезни у детей.

Практическая значимость работы определяется возможностью создания индивидуального прогноза риска развития ЯБДПК с учетом комбинации предрасполагающих или протективных генотипов генов IL-1 β , гендерной принадлежности и возраста пациента.

Все вышеизложенное подтверждает научную значимость работы для теоретической и практической медицины.

Результаты исследования внедрены в практическую работу гастроэнтерологического отделения ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой» г. Астрахани и ГБУЗ АО «ДГП №3». Теоретические положения диссертации используются в

учебном процессе кафедр факультетской, госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Значение результатов, полученных диссертантом, весьма высоко.

Рекомендуется внедрить в практическую работу мониторинг уровня IL-1 β и IL-8 в сыворотке крови и секрете желудка наряду с клинико-лабораторными тестами в качестве дополнительных диагностических маркеров воспаления для уточнения фазы течения воспалительного процесса у пациентов со стертой клинической картиной.

Полученные данные по распределению полиморфизмов TT(+3953C/T), CT (C+511T) IL-1 β и 1/1 (rs223466 гена IL1RN) в популяции детей и подростков в Астраханской области могут быть рекомендованы как опорные для дальнейших эпидемиологических генетических исследований.

Рекомендуется использование в клинической практике математической модели расчета риска формирования язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей на основании достоверных клинических и генетических предикторов, что позволит своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия у пациентов, с целью предупреждения развития заболевания и модифицировать алгоритм диспансерного наблюдения.

Полученные результаты дают основание для проведения широкого спектра профилактических мероприятий, назначения обоснованной адресной терапии с целью уменьшения частоты формирования язвенной болезни, прогрессирования болезни и, как следствие, улучшение качества жизни детей.

На основании научной и практической значимости выполненного диссертационного исследования основные результаты диссертации, практические рекомендации и выводы рекомендуется использовать в работе педиатрических, гастроэнтерологических и эндоскопических отделений.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе со студентами, ординаторами и курсантами факультета постдипломного образования.

Замечания

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

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

Диссертационная работа 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», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной педиатрии.

В исследовании Ихсановым С.Д. решена важная современная научная задача – разработка новых подходов к диагностике и прогнозированию язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей, основываясь на данных статистического анализа с определением достоверных прогностических клинических, иммунологических и иммуногенетических показателей.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа «Влияние генетических полиморфизмов генов IL-1 β и IL1RN на течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и эрозивного гастродуоденита у детей» 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 дис-

