

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента,**

**доктора медицинских наук, доцента Щукиной Оксаны Борисовны на диссертационную работу Жилина Ивана Валерьевича на тему «Клинико-генетические факторы риска осложненного течения язвенного колита», представленную к защите в диссертационный совет 21.2.007.01 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.**

### **Актуальность темы диссертации.**

Язвенный колит – хроническое рецидивирующее заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки. На фоне относительно стабильных показателей распространённости и заболеваемости в Европе и Северной Америке на Ближнем Востоке наблюдается рост воспалительных заболеваний кишечника, в том числе язвенного колита. В Российской Федерации эпидемиологические характеристики язвенного колита носят ограниченный характер, что в ряде регионов требует дальнейших исследований в этом направлении.

В последние годы одним из перспективных трендов в подходах выбора тактики лечения является оценка индивидуальных факторов риска и прогноза неблагоприятных исходов воспалительных заболеваний кишечника. Известно, что язвенный колит является многофакторным заболеванием. Генетическая предрасположенность, нарушения кишечной микрофлоры, врожденного иммунитета, воздействие триггерного фактора способствуют запуску механизмов аутоиммунной агрессии. Наибольший интерес представляет изучение роли генетики в развитии ЯК, исследования в этом направлении в настоящее время являются актуальными, однако их результаты носят противоречивый характер. Неоднозначность полученных сведений, возможно, связана с неоднородностью исследуемых групп.

Патогенез язвенного колита характеризуется дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами, поэтому изучение полиморфизма генов интерлейкинов, которые играют ключевую роль в патогенезе язвенного колита, с целью выявления возможных факторов риска осложненного течения заболевания, является в настоящее время перспективным научным подходом.

В связи с этим, комплексное исследование клинико-эпидемиологических и генетических особенностей язвенного колита у жителей Забайкальского края, Иркутской области и Республики Бурятия, проведенное Жилиным Иваном Валерьевичем, представляется актуальным, имеющим важное значение для науки и практики.

#### **Научная новизна положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Автором впервые дана комплексная оценка эпидемиологических и клинических особенностей язвенного колита у жителей Забайкальского края. Продемонстрировано, что показатели заболеваемости и распространённости язвенного колита в этом регионе ниже, чем в Российской Федерации (10,3 и 19,3–29,8; 2,43 и 4,1 на 100 000 населения, соответственно). Продемонстрировано своеобразие клинической картины заболевания у бурят, проживающих на территории Восточной Сибири и Западных регионов Дальнего Востока, изучены частоты распределения генотипов фактора некроза опухоли альфа (*TNF $\alpha$  rs1800629*), интерлейкина 10 (*IL10 rs1800896, rs1800871*), субъединиц кишечного интегрина альфа 4 и бета 7 (*ITGA4 rs1143674, rs1449263* и *ITGB7 rs11574532*) у различных этнических групп.

Создана модель прогнозирования осложненного течения ЯК. В уравнение логистической регрессии помимо раннего возраста дебюта ЯК, тотальной формы поражения толстой кишки, включены полиморфные варианты субъединицы альфа 4 (*ITGA4 rs1449263*)AG и субъединицы бета 7 (*ITGB7 rs11574532*)TT. Проведена оценка эффективности разработанной модели прогнозирования.

Выявлено, что дополнительным фактором риска развития язвенного колита у бурят может выступать полиморфный вариант интерлейкина 10 (*IL10(rs1800896))GG*.

**Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов.**

Полученные результаты демонстрируют генетические особенности у пациентов с язвенным колитом, проживающих на территории Восточной Сибири и Западных регионов Дальнего Востока. Анализ регистра пациентов дает новые представления о клинико-эпидемиологических особенностях язвенного колита в Забайкальском Крае.

В диссертации обоснована целесообразность дальнейших исследований в изучении полиморфных вариантов генотипов субъединицы альфа 4 (*ITGA4 rs1449263)AG* и субъединицы бета 7 (*ITGB7 rs11574532)TT* как предикторов риска развития осложнений язвенного колита и потребности в колэктомии у европеоидов, а также интерлейкина 10 (*IL10 rs1800896)GG* как дополнительного фактора риска развития язвенного колита у бурятской этнической группы. Выявленные генетические предикторы вместе с тотальным поражением толстой кишки и ранним возрастом дебюта заболевания позволили создать модель прогнозирования вероятности осложненного течения в когорте пациентов-европеоидов, которая обладает хорошей прогностической способностью. В свою очередь, носителей полиморфного варианта гена интерлейкина 10 (*IL10 (rs1800896))GG* в бурятской этнической группе следует рассматривать как лиц с потенциальным риском развития язвенного колита и обосновано включать в группу наблюдения первичного звена здравоохранения.

Полученные результаты исследования используются в работе отделения гастроэнтерологии ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы и в учебном процессе кафедр поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, терапии факультета дополнительного профессионального образования, госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

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

Выбор автором цели исследования является аргументированно обоснованным. Задачи сформулированы четко и корректно. Дизайн исследования соответствует поставленной цели и задачам. Валидность основных положений, выносимых на защиту, обоснована адекватным количеством пациентов, включенных в исследование – 126 больных с язвенным колитом различной степени тяжести, с логичными критериями отбора и 142 практически здоровых в группах контроля.

В работе, наряду с общепринятыми и стандартными методами обследования, использовалось молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов.

В диссертации представлен подробный анализ описательной статистики по группам с использованием корректных статистических методов. Помимо традиционных методов статистической обработки материала, диссертант использовал бинарную логистическую регрессию для оценки прогностической значимости независимых переменных в развитии осложнений язвенного колита и необходимости оперативного лечения. Для проверки диагностической ценности разработанной модели применялся анализ ROC-кривой с расчётом площади под кривой (AUC).

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 6 статей в ведущих рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 6 входят в международную базу цитирования Scopus, 1 депонируемая научная работа.

## **Содержание и оформление диссертации.**

Диссертация Жилина Ивана Валерьевича изложена на 124 страницах машинописного текста, иллюстрирована 5 рисунками и 24 таблицами и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, результатов и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка

литературы (38 отечественных и 118 зарубежных источников), двух приложений.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, определены ее цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлен подробный анализ эпидемиологии и современных представлений о язвенном колите, проблемы своевременной диагностики заболевания, механизмы развития патологий желудочно-кишечного тракта с учётом этнической принадлежности и полиморфизма генов фактора некроза опухоли альфа (*TNF $\alpha$  rs1800629*)), интерлейкина 10 (*IL10 rs1800896; rs1800871*), и генов кишечного интегрина альфа 4 бета 7 (*ITGA4 rs1143674; rs1449263*), *ITGB7(rs11574532)*, возможности их терапевтического использования.

В главе «Материалы и методы исследования» дана характеристика 126 пациентам с установленным язвенным колитом, из которых 97 принадлежат к европеоидам и 29 – к бурятской этнической группе, с соответствующим контролем аналогичного этноса. Для оценки протяженности поражения, контроля активности заболевания и тяжести течения язвенного колита применялись стандартные методы исследования. В свою очередь, подробно изложены молекулярно-генетические методы определения полиморфизмов генов. Следует отметить, что определение особенностей клинической картины язвенного колита и полиморфизма генов предоставило возможность выявить факторы риска развития заболевания и предпосылки осложненного течения язвенного колита у пациентов разных этнических групп, что позволило решить поставленные задачи.

В главе III изложены результаты собственных исследований. Автором показана более низкая заболеваемость и распространенность язвенного колита в Забайкальском крае, в сравнении с Российской Федерацией. С учетом разных этнических групп автором была установлена достоверно более низкая

частота случаев тотального поражения толстой кишки, тяжелого течения язвенного колита и показаний к операции у бурят, относительно европеоидов. Продемонстрированы частоты распределения полиморфизма генов, фактора некроза опухоли альфа (*TNF $\alpha$  rs1800629*), интерлейкина 10 (*IL10 rs1800896; rs1800871*), и генов кишечного интегрина альфа 4 бета 7 (*ITGA4 rs1143674, rs1449263* и *ITGB7 rs11574532*), представлены клинико-генетические предикторы развития осложнений язвенного колита у жителей региона Восточной Сибири и Западной части Дальнего Востока.

Глава «Обсуждение полученных результатов» содержит глубокий анализ собственных данных и выводов в сопоставлении их с исследованиями отечественных и зарубежных авторов.

Выводы отражают суть диссертационного исследования, закономерно вытекают из собственных результатов и соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации имеют высокую ценность для ведения пациентов с язвенным колитом в рамках индивидуализированного прогнозирования риска осложнений заболевания у европеоидов и необходимости своевременного проведения колоноскопии у пациентов бурятской этнической принадлежности.

Диссертация изложена стилистически и профессионально грамотно, хорошо структурирована. Список использованной литературы включает 104 источника: 18 отечественных и 86 зарубежных. Принципиальных замечаний к оформлению и стилю изложения нет.

**Автореферат диссертации** полностью отражает основные положения диссертации, наиболее важные и существенные результаты, написан с соблюдением современных требований Минобрнауки России.

#### **Замечания к содержанию диссертации.**

В работе наблюдаются некоторые методологические недочёты: отсутствуют подробности о проверке мультиколлинеарности независимых пере-

менных и обосновании их включения в модель, а также требуется уточнение корректности представленных коэффициентов регрессии. Кроме того, рекомендуется валидация модели на более крупной независимой выборке, что является важным шагом для подтверждения её практической значимости. Указанные аспекты требуют прояснения для повышения воспроизводимости и обоснованности выводов.

**В процессе ознакомления с работой возникли следующие вопросы:**

- 1) Считаете ли Вы необходимым проведение молекулярно-генетического исследования с целью определения полиморфных вариантов интерлейкина 10 (*rs1800896*) перед колоноскопией в случае гематохезии у пациента бурятской этнической принадлежности?
- 2) При построении модели проводилась ли проверка мультиколлинеарности между независимыми переменными? Если да, каким образом она осуществлялась?
- 3) Какое статистическое обоснование использовалось для включения предикторов в модель, особенно тех, которые "стремились к уровню пороговой значимости"?
- 4) Каким образом определялся оптимальный порог (cut-off) при построении ROC-кривой?
- 5) Указывается значимость ( $p < 0,001$ ) для изменения AUC. Каким именно методом это значение рассчитано?
- 6) Учитывались ли поправки на множественные сравнения, например поправка Бонферрони?

**Заключение.**

Таким образом, диссертация Жилина Ивана Валерьевича «Клинико-генетические факторы риска осложненного течения язвенного колита», представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение важной научной задачи по определению основных клинико-эпидемиологических и генетических особенностей язвенного колита, что

позволило выявить факторы риска развития язвенного колита и предпосылки осложненного течения заболевания у пациентов разных этнических групп.

Теоретические положения диссертации в совокупности можно квалифицировать как научное достижение в области клинической медицины, имеющее существенное теоретическое и практическое значение.

Диссертационная работа Жилина Ивана Валерьевича «Клинико-генетические факторы риска осложненного течения язвенного колита» выполненная под руководством д.м.н. профессора Горбунова Владимира Владимировича соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни, требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата медицинских наук согласно п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24. 09. 2013 г. №842 (в редакции от ред. от 16.10.2024), а ее автор достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

19 ноября 2024 г.

Профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент  
Шукина Оксана Борисовна



Личную подпись

доктора медицинских наук, доцента Шукиной Оксаны Борисовны

заверяю



Подпись руки заверяю: *Шукиной О.Б.*  
Специалист по кадрам  
О.С. Померанцева

19 11 2024 г.

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8  
Адрес электронной почты: info@lspbgmu.ru.  
+7 (812) 338-71-04; +7-911-293-56-46