

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по науке и

международным связям

ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского

д.м.н., профессор

Какорина Е.П.



«26» 11 2024 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» о научно-практической значимости диссертации Жилина Ивана Валерьевича на тему «Клинико-генетические факторы риска осложненного течения язвенного колита», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность темы диссертационного исследования

Популяционные данные последних лет свидетельствуют о неуклонном росте распространенности язвенного колита (ЯК) в Российской Федерации, странах Европы, Америки и азиатско-тихоокеанском регионе. Распространенность заболевания в мире варьирует в широком диапазоне от 322–505 на 100000 человек в зависимости от географического положения и этнического состава населения.

Социальные и экономические последствия ЯК представляют собой актуальную проблему в связи с тем, что патология характеризуется высоким уровнем инвалидизации трудоспособного населения. Несмотря на достигнутые успехи в медикаментозном лечении ЯК, у пациентов постоянно сохраняется риск появления жизнеугрожающих осложнений, с необходимостью оперативного вмешательства.

Около четверти лиц переносят заболевание в тяжелой форме. Известно,

что ранний возраст дебюта заболевания, наличие внекишечных проявлений, выраженность эндоскопических изменений слизистой оболочки толстой являются факторами высокого риска развития осложнений ЖК. В настоящее время обсуждается роль генетических факторов, как одного из главных компонентов патогенеза ЖК, приводящего к прогрессированию и неблагоприятному течению заболевания, но данные литературы демонстрируют противоречивые результаты. Вероятно, механизм развития заболевания и его осложнений в каждом случае включает в себя генетические варианты множества регуляторных, сигнальных, эффекторных молекул, рецепторного, ферментативного, транспортного аппарата клеток. Проведение генотипирования у пациентов с ЖК может способствовать индивидуализированному, следовательно, более эффективному терапевтическому подходу.

Таким образом, комплексное изучение эпидемиологии язвенного колита в Забайкальском крае, исследование клинико-генетических особенностей ЖК у жителей Иркутской области, Республики Бурятия и Забайкальского региона, представленные в диссертационной работе Жилина Ивана Валерьевича, являются важными и актуальными для гастроэнтерологии и клиники внутренних болезней.

Связь с планом научно-исследовательской работы, в рамках которой выполнена диссертация

Исследование выполнено по плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации согласно заключенному договору о научном сотрудничестве между учреждениями.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые выявлены клинико-генетические особенности язвенного колита у лиц, проживающих на территории субъектов Сибири и Дальнего Востока, изучена эпидемиология заболевания у жителей Забайкальского края.

Определены частоты генотипов фактора некроза альфа ($TNFA(rs1800629)$), интерлейкина 10 ($IL10(rs1800896, rs1800871)$), субъединиц кишечного интегрина альфа 4 и бета 7 ($ITGA4(rs1143674, rs1449263)$ и $ITGB7(rs11574532)$) у бурят и европеоидов, страдающих язвенным колитом, родившихся и проживающих на территории Иркутской области, Республики Бурятия и Забайкальского края.

Установлено, что полиморфные варианты генотипов субъединицы альфа 4 ($ITGA4(rs1449263))AG$ и субъединицы бета 7 ($ITGB7(rs11574532))TT$ в сочетании с протяжённостью поражения толстой кишки, возрастом дебюта заболевания могут выступать в качестве предикторов высокого риска осложнений у европеоидов. Проведена оценка эффективности разработанной модели прогнозирования.

Выявлено, что полиморфный вариант интерлейкина 10 ($IL10(rs1800896))GG$ является дополнительным фактором риска развития язвенного колита у представителей бурятской этнической группы.

Значимость для науки и практической деятельности, полученных соискателем результатов

Впервые создан регистр пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника Забайкальского Края и представлен анализ эпидемиологических характеристик язвенного колита.

Изучены клинические особенности ЯК и полиморфизмы генов фактора некроза опухоли альфа ($TNFA(rs1800629)$), интерлейкина 10 ($IL10(rs1800896, rs1800871)$), кишечного интегрина альфа 4 и бета 7 ($ITGA4(rs1143674,$

rs1449263) и *ITGB7(rs11574532)*) в однородных когортах лиц европеоидной принадлежности и у бурят, проживающих на территории Иркутской области, Республики Бурятия и Забайкальском регионе. Выявлено, что у европеоидов чаще, чем у бурят встречается тотальная форма поражения толстой кишки с тяжёлым течением заболевания, что сопровождается повышением частоты появления показаний к проведению генно-инженерной биологической терапии.

Впервые создана модель прогнозирования вероятности осложненного течения ЯК в когорте пациентов-европеоидов, в которую включены предикторы возможного риска неблагоприятного исхода заболевания, что позволило выделить группу пациентов, нуждающихся в интенсификации схемы лечения в виде назначения таргетных генно-инженерной препаратов в дебюте заболевания.

Носителей полиморфного варианта гена интерлейкина 10 (*IL10(rs1800896)*)GG в бурятской этнической группе следует рассматривать как лиц с потенциальным высоким риском развития язвенного колита и включать в группу наблюдения первичного звена здравоохранения.

Основные положения, выводы и рекомендации научной работы внедрены в лечебный процесс отделения гастроэнтерологии ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы, разработано учебно-методическое пособие, которое используется 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.

Личное участие автора

Диссертация является самостоятельным трудом Жилина Ивана Валерьевича. Автором определены цель, задачи и методы исследования,

лично проведён поиск научных публикаций отечественных и зарубежных источников по теме диссертационного исследования в открытых источниках, по результатам которого выполнен литературный обзор. Автор лично разработал дизайн исследования, провел общеклиническое обследование пациентов, функциональный, молекулярно-генетический раздел работы со статистическим анализом и интерпретацией полученных результатов. Жилиным И.В. самостоятельно сформулированы выводы и практические рекомендации, оформлены тексты публикаций, автореферата и диссертации.

Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, иллюстрирована 5 рисунками и 24 таблицами и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, списка литературы (38 отечественных и 118 зарубежных источников), двух приложений.

В разделе «Введение» автором аргументированно представлена актуальность изучаемой проблемы, сформулирована цель и задачи диссертационного исследования.

В главе «Обзор литературы» подробно изложено состояние проблемы эпидемиологии язвенного колита, диагностики патологии, описана роль генетических маркеров в патогенезе заболевания и, конкретно, полиморфизма генов фактора некроза альфа, интерлейкина 10, кишечного интегрина с субъединицами альфа 4 и бета 7, подробно освещены особенности физиологии и патологических процессов у бурят. Стиль написания главы «Обзор литературы» характеризует автора, как зрелого научного сотрудника, способного к анализу, обобщению и систематизации научных публикаций и полномерно раскрывает сущность изучаемой диссертантом проблематики.

В главе «Материалы и методы» представлен дизайн исследования,

критерии включения и исключения для участников, характеристика инструментальных и лабораторных методов обследования. Подробно описана статистическая обработка результатов, которая соответствует поставленным задачам диссертации. Все применяемые в диссертационном исследовании методы современны, воспроизводимы и соответствуют задачам работы.

Главы собственных исследований изложены полно, корректно и грамотно, методология исследования соответствует современным требованиям.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автором подробно проанализированы все данные, полученные при выполнении работы. Изложение материала последовательное, полное, логичное и подводит к выводам диссертации.

Автореферат в полной мере соответствует содержанию диссертационного исследования, отражает его идею и полученные выводы.

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

Диссертационная работа Жилина И.В. является научно-практическим трудом, выполненном на достаточном клиническом объеме, включающий 126 пациентов с язвенным колитом. Полученные данные систематизированы и оформлены стилистически грамотно.

Научные положения, выводы и рекомендации логически следуют из результатов, полученных с помощью современных инструментальных и лабораторных методов исследования и адекватной статистической обработки с использованием методов сравнительного анализа и бинарной логистической регрессии, и полностью отражают суть проведенной работы.

Поставленная автором цель достигнута в полной мере, а определенные задачи выполнены с формированием выводов. Практические рекомендации, сформулированные автором, адаптированы к практической медицине.

Печатные работы

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, отражающих основные результаты диссертации, из них 6 статей входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и международную базу цитирования Scopus, 1 депонируемая научная работа.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы, выводы и практические рекомендации могут быть рекомендованы для работы практикующих врачей терапевтов, гастроэнтерологов, колопроктологов, занимающихся лечением пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, а также могут использоваться в процессе обучения студентов медицинских ВУЗов и слушателей факультетов повышения квалификации и профессиональной переподготовки по специальностям «терапия», «гастроэнтерология».

Существенных замечаний по диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Жилина Ивана Валерьевича «Клинико-генетические факторы риска осложненного течения язвенного колита», является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной - оценки клинико-генетических особенностей и эпидемиологии язвенного колита, установления предикторов неблагоприятного течения заболевания у лиц разных этнических групп, что имеет существенное значение для внутренних болезней.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 9 Положения о

присуждении ученых степеней, утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016г. №335, 20.03.2021 №426, 11.09.2021 №1539, 18.03.2023 №415, 26.10.2023 №1786), а сам автор Жилин Иван Валерьевич, достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Отзыв обсужден на совместной научной конференции сотрудников отделения гастроэнтерологии и кафедры гастроэнтерологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 6 от «22» ноября 2024 г.)

Руководитель отделения
гастроэнтерологии, заведующая
кафедрой гастроэнтерологии
ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н., профессор

Белоусова Е. А.

Подпись д.м.н., профессора, Белоусовой Е.А. заверяю.

Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
д.м.н., профессор



Берестень Н.Ф.

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
129110, г.Москва, ул. Щепкина, 61/2.
Тел.: 8-495-681-55-85, e-mail: moniki@monikiweb.ru www.monikiweb.ru