

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего нефрологическим отделением государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Карелия «Республиканская больница им. В.А. Баранова» г. Петрозаводска, главного внештатного специалиста-гастроэнтеролога, нефролога Министерства здравоохранения Республики Карелия, доктора медицинских наук, доцента Барышевой Ольги Юрьевны на диссертационную работу Жилина Ивана Валерьевича на тему «Клинико-генетические факторы риска осложненного течения язвенного колита», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность темы исследования

Язвенный колит – это аутовоспалительное заболевание, характеризующееся поражением поверхностного слоя толстой кишки с обязательным вовлечением прямой кишки. Распространенность заболевания увеличивается по всему миру, однако ввиду отсутствия централизованного регистра в Российской Федерации эпидемиологические данные ограничены.

Язвенный колит при своем естественном течении может иметь увеличение протяженности воспалительного процесса, развитие колоректального рака, возникновение потребности в хирургическом лечении. В связи с этим усиливается интерес к исследованиям, посвященным прогнозированию течения заболевания. Разработка новых клинических, лабораторно-инструментальных и других факторов риска неблагоприятных исходов заболевания позволит своевременно усиливать терапию и изменять тактику ведения пациентов.

Выше сказанное отражает актуальность выбранной диссертантом темы исследования, научный интерес и практическую необходимость проводимой работы.

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

Диссертационная работа выполнена на хорошем научно-методическом уровне. Цель исследования сформулирована ясно, и касается изучения эпидемиологии, клинических особенностей язвенного колита в Забайкальском крае и разработки предикторов осложнений язвенного колита.

Задачи вытекают из цели и подробно и конкретно формулируют подходы к исследованию. Методы исследования современны, полностью адекватны цели и задачам. Помимо тщательного общеклинического обследования, проводилось генетическое исследование с получением данных о распределении полиморфизмов генов фактора некроза опухоли альфа (*TNF α (rs1800629)*), интерлейкина 10 (*IL10 (rs1800896, rs1800871)*), кишечного интегрина альфа 4 и бета 7 среди однородных когорт лиц европеоидной принадлежности и бурятской этнической группы, проживающих на территории Иркутской области, Республики Бурятия и Забайкальского края, при данной патологии.

Для анализа полученных данных применены современные методы статистической обработки материала. Обработка полученных данных проводилась с помощью пакета компьютерных программ «IBM SPSS Statistics Version25.0» (International Business Machines Cation, США).

Выводы соответствуют поставленным задачам и закономерно вытекают из полученных результатов исследования. Положения, выносимые на защиту, соответствуют глубокому анализу полученных результатов, цели и выводам. Проведенный анализ работы позволяет подтвердить достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

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

вытекает из дизайна исследования. Впервые получены данные о заболеваемости и распространенности язвенного колита среди жителей Забайкальского края. Впервые определены клинические, социально-демографические особенности заболевания на основе созданного регистра больных язвенным колитом. Продемонстрировано преобладание легких и среднетяжелых форм аутоиммунного воспаления над тяжелым течением патологического процесса, а также определена структура протяженности поражения толстой кишки. Впервые доказано, что этническая принадлежность ассоциирована с тяжестью течения аутоиммунного процесса и потребностью назначения генно-инженерной биологической терапии у европеоидов. Впервые у представителей бурятской этнической группы и европеоидов, страдающих язвенным колитом, родившихся и проживающих на территории Иркутской области, Республики Бурятия и Забайкальского края, определены частоты генотипов фактора некроза альфа (*TNFA(rs1800629)*), интерлейкина 10 (*IL10(rs1800896, rs1800871)*), субъединиц кишечного интегрин альфа 4 и бета 7 (*ITGA4 (rs1143674, rs1449263)* и *ITGB7 (rs11574532)*). Установлено, что полиморфные варианты генотипов субъединицы альфа 4 *ITGA4 (rs1449263))AG* и субъединицы бета 7 (*ITGB7 (rs11574532))TT* в сочетании с протяжённостью поражения и возрастом дебюта заболевания могут выступать в качестве предикторов риска оперативного лечения у европеоидов. Впервые показано, что полиморфный вариант интерлейкина 10 (*IL10(rs1800896))GG* является фактором риска развития язвенного колита у представителей бурятской этнической группы.

**Значимость для науки и практики результатов диссертации,
возможные конкретные пути их использования**

Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в том, что автором диссертации впервые продемонстрированы показатели заболеваемости и распространённости язвенным колитом в Забайкальском крае, изучены особенности течения заболевания в зависимости от

генетического профиля в однородных когортах лиц европеоидной принадлежности и бурятской этнической группы, проживающих на территории Иркутской области, Республики Бурятия и Забайкальского края. Выявлено, что в группе европеоидов с язвенным колитом преобладают лица с гетерозиготным полиморфизмом интерлейкина 10 (*1800871*) *CT* (29% и 14%; $p=0,023$), гомозиготным генотипом субъединицы альфа 4 (*1449263*) *GG* (26% и 16%; $p=0,017$). Частота встречаемости генотипов фактора некроза опухоли альфа (*1800629*) *GA* (27% и 10%, $p=0,04$), субъединицы альфа 4 (*1449263*) *AG* (65% и 45% $p=0,05$) и субъединицы бета 7 (*11574532*) *TT* (8 и 0%; $p=0,02$) регистрируются чаще у пациентов европеоидов с осложненным течением язвенного колита по отношению к лицам без развития осложнений. Клинические проявления патологического процесса у пациентов бурятской этнической группы не зависят от распределения полиморфных вариантов генов субъединицы альфа 4 (*rs1143674*, *rs1449263*), субъединицы бета 7 (*rs11574532*), интерлейкина 10 (*rs1800871*), фактора некроза опухоли альфа (*rs1800629*) ($p>0,05$). Гомозиготный генотип интерлейкина 10 (*rs1800896*) *GG* (50% и 4%; $p=0,001$) преобладает у пациентов с язвенным колитом. Генотип 10 (*rs1800896*) *AA* имеет протективное значение при развитии заболевания.

Разработанная модель прогнозирования риска осложненного течения язвенного колита у европеоидов, включающая гомозиготный полиморфизм субъединицы бета 7 (*rs11574532*) *TT*, гетерозиготный генотип субъединицы альфа 4 (*rs1449263*) *AG*, тотальное поражение толстой кишки, возраст дебюта язвенного колита, позволяет прогнозировать риск осложненного течения язвенного колита у европеоидов. Гомозиготный вариант *GG* интерлейкина 10 (*rs1800896*), согласно бинарному логистическому регрессионному анализу, у представителей бурятской этнической группы является дополнительным фактором риска развития заболевания.

Практическая значимость выполненного исследования заключается в том, что получены предикторы осложненного течения язвенного колита, при

наличии которых необходимо решить вопрос в пользу усиления схемы лечения до развития осложнений.

Определение полиморфных вариантов интерлейкина 10 (*rs1800896*) в случае явлений кишечной диспепсии у пациента бурятской этнической принадлежности позволит спрогнозировать вероятность развития язвенного колита, своевременно назначить колоноскопию и диагностировать заболевание до появления развернутой клинической картины тяжёлого аутоиммунного заболевания.

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

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

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

Диссертация написана хорошим научным языком. Введение традиционно включает в себя актуальность проблемы, степень разработанности темы исследования, цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, методологию и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробацию результатов исследования, личный вклад автора. В главе,

посвященной собственным исследованиям, подробно представлены полученные результаты, приведены клинические примеры с демонстрацией эффективности разработанной модели прогнозирования рисков осложнений язвенного колита на изучаемой когорте пациентов. Далее приводятся обсуждение результатов. В заключении сформулировано 5 выводов в соответствии с поставленными задачами и дано 3 практических рекомендации.

Основные положения диссертации отражены в научных публикациях. 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 из которых входят в международную базу цитирования Scopus, 1 депонируемая научная работа.

При знакомстве с диссертацией возник вопрос уточняющего характера:

1. По результатам выявленных полиформизмов генов могут ли быть даны рекомендации по выбору препарата для генно-инженерной биологической терапии и/или терапии таргетными иммуносупрессорами при усилении схемы лечения?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с необходимыми требованиями и отражает содержание диссертационной работы в полном объеме.


Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Заключение

Диссертация Жилина Ивана Валерьевича на тему: «Клинико-генетические факторы риска осложненного течения язвенного колита» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по повышению качества диагностики и прогнозирования течения язвенного колита с применением генетических полиморфизмов, имеющей важное значение для практического здравоохранения.

Диссертация соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а Жилин И.В. достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

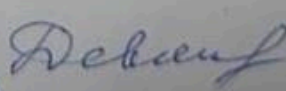
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации,
профессор кафедры госпитальной терапии, доктор медицинских наук, доцент

«20» ноября 2024 г.  Барышева О.Ю.

Подпись Барышевой Ольги Юрьевны «Заверяю»

Ученый секретарь Ученого совета

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации,
кандидат технических наук, доцент

«20» ноября 2024 г.  Девятникова Л.А.

