ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Дегтяревой Марины Васильевны на диссертационную работу Верисокиной Натальи Евгеньевны «Обеспеченность витамином D и уровень провоспалительных цитокинов новорождённых, рождённых от матерей с эндокринной патологией», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 - педиатрия (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Верисокиной Н.Е. посвящена одной из актуальных проблем неонатологии. Кальциферол имеет отношение к важнейшим начальным этапам онтогенеза человека, влияет на программирование развития плода и новорождённого и последующий риск заболеваний в детстве и взрослой жизни. Новорождённые дети представляют особую группу риска по развитию дефицита витамина D из-за относительно больших потребностей в нём, вызванных высокими темпами роста и минерализации скелета.

По имеющимся научным данным, недостаточное получение плодом кальцифера в антенатальном периоде, целиком зависящее от обеспеченности матери во время беременности, может приводить к замедлению внутриутробного и постнатального роста ребёнка, нарушению течения периода новорождённости, возникновению ряда заболеваний.

Доказано, что беременные женщины и новорождённые дети, в сыворотке крови которых определяется недостаточная концентрация витамина D, имеют выше риск развития как неинфекционной, так и инфекционной патологии.

Большинство клеток иммунной системы организма человека имеют рецепторы к витамину D (VDR), посредством которых активные формы витамина D (25(OH)D) влияют на регуляцию экспрессии генов биологически активных соединений (цитокинов, ферментов), играющих роль в патогенезе воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

Неуклонный рост частоты ожирения привёл к появлению новых исследований, изучающих эпигенетическое воздействие данного заболевания матери на ребёнка. Дети, появившиеся на свет от матерей с ожирением, имеют более высокую концентрацию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α) и инсулина в сыворотке крови по сравнению с детьми от матерей, не имеющих нарушений жирового обмена, что указывает на активацию воспалительного ответа и потенциальные нарушения углеводного обмена.

Таким образом, диссертация Верисокиной Натальи Евгеньевны «Обеспеченность витамином D и уровень провоспалительных цитокинов новорождённых, рождённых от матерей с эндокринной патологией» является актуальной и практически значимой работой. Цель представленной работы — повышение эффективности профилактики и коррекции гиповитаминоза D у новорождённых и недоношенных детей от матерей с эндокринной патологией.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации. Основные научные положения исследования, проиллюстрированные таблицами и рисунками, вытекающие из них выводы и практические рекомендации аргументированы, оригинальны и достоверны, так как базируются на достаточном клиническом материале – 510 новорождённых детей, в том числе недоношенных детей, 173 беременные женщины.

Автором проанализирован, обобщен и обработан исследуемый материал с применением современных статистических методов, что позволяет обосновать достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций. Статистическая обработка материала проводилась в полном соответствии с современными требованиями к анализу материалов научных исследований. Выводы конкретны, сформулированы на основании задач и полностью соответствуют фактическому материалу. Основные положения

работы имеют научное и практическое значение.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Она иллюстрирована 27 таблицами, 35 рисунками и 3 клиническими примерами. В диссертации имеются ссылки на 56 отечественных и 176 иностранных литературных источников.

Во введении подробно рассмотрена актуальность и степень разработанности проводимого исследования, конкретно и логично сформулированы цель и задачи для ее реализации. Четко определены основные положения, выносимые на защиту, научная и практическая значимость исследования, пути внедрения результатов работы в учебную деятельность и лечебную работу медицинских учреждений. В обзоре литературы автор проводит разносторонний анализ современных данных отечественных и иностранных исследований, посвященных изучаемой проблеме. Необходимость диссертационного исследования достаточно полно доказана автором анализом литературы. Автором сформулированы выводы и практические рекомендации, логично вытекающие из материалов исследования и полностью отвечающие поставленным цели и задачам диссертационного исследования. Автором сформулированы перспективы дальнейшей разработки темы исследования.

Новизна исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В ходе проведенного исследования автором выявлен дефицит витамина D у новорождённых и недоношенных детей от женщин с эндокринной патологией. Доказана необходимость координированной деятельности акушерско-

гинекологической и неонатальной службы по максимально широкому внедрению основных положений «Междисциплинарного руководства по профилактике и лечению дефицита витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и после родов» на антенатальном и постнатальном этапах наблюдения за детьми. Показано, что приём женщинами с эндокринной патологией витаминно-минеральных комплексов на протяжении беременности позволяет повысить концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови новорождённых детей.

Проведённое исследование позволило диссертанту сделать вывод о том, что дети от матерей с эндокринной патологией и недоношенные новорождённые, в том числе и младенцы с инфекционными заболеваниями, в подавляющем большинстве случаев имеют дефицит витамина D и высокие концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6) в сыворотке крови. Впервые показано, что дети от матерей с сахарным диабетом I типа имели статистически значимо более низкие концентрации витамина D и наиболее высокие концентрации провоспалительных цитокинов в сыоротке крови.

Автором показано, что у всех недоношенных новорожденных детей, у которых концентрация витамина D при рождении соответствовала тяжёлому дефициту (менее 10 нг/мл), имелась гипокальциемия. При назначении курса дотации витамина D в течение трёх недель ни в одном случае не зарегистрировано гиперкальциемии, что, по мнению диссертанта, свидетельствует о высокой безопасности использованной с целью коррекции гиповитаминоза D предлагаемой дозировки холекальциферола.

Диссертантом отмечено, что на фоне приёма профилактической дозы витамина D в течение трёх недель происходит изменение концентрации цитокинов и антимикробного пептида LL-37 в сыворотке крови, а именно, увеличение концентрации 25(OH)D приводит к росту выработки эндогенного антимикробного пептида кателицидина и снижению продукции провоспалительных цитокинов.

Практическая значимость диссертационного исследования. Полученные в результате диссертационного исследования данные имеют важное значение для практического здравоохранения. Предложенные автором рекомендации внедрены в повсеместную практику системы образования и медицинского наблюдения.

Доказано, что недостаточное содержание холекальциферола в витаминно-минеральных комплексах для беременных женщин приводит к высокой частоте дефицита витамина D у новорождённых от матерей с эндокринной патологией, у недоношенных новорождённых детей. Получены данные о недостаточной эффективности существующих на сегодняшний день методов антенатальной профилактики гиповитаминоза D.

Автором установлено, что дети от матерей с эндокринной патологией (сахарным диабетом 1 типа, гестационным диабетом и ожирением I, II, III степени) имеют более высокую концентрацию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6) в сыворотке крови в сравнении с детьми от матерей, не имеющих избыточной массы тела и нарушений углеводного обмена. Кроме того автором доказано, что низкая обеспеченность витамином D связана с недостаточной выработкой антимикробного пептида кателицидина.

Проведённое исследование свидетельствует о том, что дотация недоношенным детям холекальциферола в суточной дозировке 1000 МЕ/сут продолжительностью 3 недели не только приводит к нормальной обеспеченности более чем в половине случаев, но и сопровождается значимым увеличением концентрации антимикробного пептида LL-37, а также снижением концентрации провоспалительных цитокинов – ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α в сыворотке крови.

Внедрение результатов исследования в практику

По теме диссертации опубликовано 25 научных работ, из них 17 – в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 3 - в

зарубежных печатных изданиях, индексируемых в международных базах научных исследований. Основные положения работы и её результаты доложены и обсуждены на межвузовских, региональных, международных научно-практических конгрессах и конференциях. Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр» г. Ставрополя, ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр №1» г. Ставрополя.

Итоговые материалы исследования используются в учебном процессе на кафедрах педиатрического профиля ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, что повышает важность результатов диссертационной работы Н.Е. Верисокиной для педагогического процесса.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации. Автореферат написан грамотным научным языком, отражает основные положения и содержание диссертационной работы. Выводы обоснованы. Положения, выносимые на защиту, аргументированы.

Замечания. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Вопросов к диссертанту по диссертационной работе не имею.

Заключение

Диссертация Верисокиной Натальи Евгеньевны «Обеспеченность витамином D и уровень провоспалительных цитокинов новорождённых, рождённых от матерей с эндокринной патологией», является завершённой научно-квалификационной работой, выполненной лично автором, в которой решены проблемы повышения эффективности профилактики и коррекции гиповитаминоза D у новорождённых и недоношенных детей от матерей с эндокринной патологией.

Диссертация Верисокиной Натальи Евгеньевны «Обеспеченность витамином D и уровень провоспалительных цитокинов новорождённых, рождённых от матерей с эндокринной патологией» по своей форме, научной

цели, задачам и содержанию отвечает п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 года с изменениями в редакции постановления Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 01.10.2018 №1168, в части требований, предъявляемых к кандидатским диссертациям, а её автор достойна присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:
доктор медицинских наук
по специальности 14.01.08 – Педиатрия,
профессор,
заведующий кафедрой неонатологии ФДПО,
федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства Российской Федерации

М. Де Дегтярева Марина Васильевна

28.09.2021

Подпись д.м.н. Дегтяревой Марины Васильевны заверяю

_____ Демина Г.М.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1,
телефон: +7 (495) 434 03 29
Официальный сайт: rsmu.ru
E-mail: rsmu@rsmu.ru