



« УТВЕРЖДАЮ »

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России
д.м.н. профессор В.В. Бекезин

В.В. Бекезин
2023 года

ОТЗЫВ

**о научно-практической значимости диссертационной работы
Левиной Юлии Григорьевны «Клинико-иммуногенетическая
характеристика пациентов детского возраста с аллергией и оптимизация
их ведения в условиях новых вызовов» на соискание ученой степени
доктора медицинских наук
по специальностям 3.1.21-Педиатрия, 3.2.7- Иммунология**

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Левиной Юлии Григорьевны посвящена актуальной проблеме аллергических болезней у детей, а именно, оценке истинной распространенности аллергических заболеваний, роли факторов экспосомального воздействия и генетических факторов, а также оценке риска формирования мультиморбидного атопического фенотипа. Данные официальной статистики отражают в основном зарегистрированную заболеваемость, в силу этого крайне важным является изучение реальной распространенности аллергических заболеваний на комплексной оценке эпидемиологических данных с последующим клиническим обследованием пациентов. В последние годы поиски генетических маркеров аллергических заболеваний приобрели особую актуальность в связи с повышением распространенности этих заболеваний в мире, в частности, роли полиморфных вариантов генов ИЛ13, ИЛ4 и ИЛ4R . Однако не менее важным является изучение факторов экспосома, приводящим к эпигенетическим изменениям у детей с аллергическими заболеваниями. Следует отметить, что изучение такого важного экспосомального фактора как табачный дым и курение матери является актуальным как с точки зрения распространенности аллергических заболеваний, так и с социальной, поскольку способствует разработке эффективных антитабачных мер в детско-подростковом возрасте. Изучение профиля сенсibilизации у детей с аллергическими заболеваниями крайне важно поскольку позволяет не только провести идентификацию причинно-значимого аллергена, но и предотвратить развитие поливалентной сенсibilизации в случае вовремя

назначенной адекватной терапии. Разработка диагностических алгоритмов является важным аспектом в контроле аллергических заболеваний у детей.

Особо следует подчеркнуть актуальность разработки контроля за аллергическими заболеваниями, удаленного взаимодействия врача и пациента в условиях ранее не имевших место в медицинской практике, а именно, коронавирусной инфекции нового типа.

Соответствие темы диссертации указанной специальности

Тема диссертационной работы соответствует паспортам специальностей «3.1.21. Педиатрия», а именно, пунктам 1,3,7. «3.2.7. Иммунология», пунктам 5, 6

Основные результаты диссертационной работы

Диссертантом проведено многокомпонентное исследование детей с аллергическими заболеваниями, включавшее комплекс клинико-эпидемиологических, иммуногенетических, аллергологических параметров с оценкой роли факторов экспозомы и наследственности в развитии аллергии у детей, риска формирования мультиморбидности и выявления паттернов сенсibilизации у детей в средней полосе Российской Федерации. В условиях новых вызовов, в частности, во время пандемии COVID-19, диссертант оценил особенности течения аллергических болезней и бронхиальной астмы с использованием технологии дистанционного наблюдения.

На первом этапе исследования диссертантом проведено клинико-эпидемиологическое исследование распространенности аллергических болезней у подростков 15-18 лет с использованием стандартизированной методики GA²LEN, включавшей анкетирование и интервьюирование респондентов с последующим одномоментным комплексным обследованием. Всего были проанализированы данные анкетирования 2490 подростков 15-18 лет из двух регионов Российской Федерации (г.г Москва и Томск). Интервьюирование и комплексное аллергологическое обследование (физикальный осмотр, лабораторно-инструментальное обследование-исследование сенсibilизации и определение показателей функции внешнего дыхания) было осуществлено у 300 подростков г.Москвы, отобранных из числа респондентов методов случайной выборки. В результате проведенных исследований диссертантом были верифицированы аллергические заболевания у участников исследования, в частности, бронхиальная астма- у 5,1%, аллергический ринит – у 10,4%, атопический дерматит-у 6,9% исследованных подростков. Избранная автором стандартизированная методология с использованием валидизированных вопросников и комплексного обследования позволил оценить истинную распространенность аллергических заболеваний в исследуемой когорте детей, которая оказалась

значительно выше данных официальной статистики (для бронхиальной астмы – в 2 раза, для аллергического ринита- в 20,8 раз, для атопического дерматита- в 5 раз). Полученные результаты позволили диссертанту утверждать, что на федеральном уровне существует проблема гиподиагностики аллергических заболеваний в детской популяции. Возможности интервьюирования позволили у 300 подростков г. Москвы оценить качество жизни, связанное со здоровьем. Автор установил, что 30% респондентов имели как небольшие, так и значительные проблемы при оценке компоненты тревога/депрессия. Полученные автором результаты позволили утверждать, что с учетом распространенности аллергических заболеваний и влияния их на качество жизни детей необходимо персонализировать подходы к диагностике, профилактике и оптимизации ведения .

На втором этапе исследования диссертант изучил факторы риска развития аллергических болезней, в частности, генетической предрасположенности и внешних экспосомальных воздействий у 300 подростков. Автор оценил роль модифицируемого экспосомальных факторов, а именно, курения как самих подростков, так и их матерей и отцов. посещения детского учреждения до возраста 5 лет, наличие животных в доме в течение разных периодов жизни, а также географическое место жительства подростка. Для прогнозирования развития аллергических болезней были использованы современные статистические модели логистической регрессии. В результате автор показал, что для оценки прогноза развития аллергического заболевания у подростков значительную роль играют факторы наследственной предрасположенности и экспосомального воздействия.

Помимо важного этапа разработки прогностических критериев развития аллергии у детей, автором были проведены иммуногенетические исследования у категории детей с уже сформированным клиническим фенотипом – поллинозом. С этой целью был обследован 131 пациент, контрольную группу составили 78 детей без аллергии. Из многочисленных генов, вовлеченных в реализацию аллергии, автор исследовал распределение частот аллелей и генотипов гена IL4RA связанных с поллинозом. Было установлено, что минорный аллель G для полиморфизма rs1805010 гена IL4RA достоверно чаще встречался у детей с поллинозом в сравнении с контрольной группой. Носители генотипа CT и CT+CC гена IL4RA имели риск развития поллиноза в 2 раза чаще, чем в контрольной группе. Полученные результаты позволили диссертанту сделать вывод о том, что у детей в средней полосе России выделены прогностически значимые аллели, генотипы и гаплотипы полиморфных маркеров гена IL4RA.

Следует отметить, что в группе исследуемых детей с поллинозом, диссертант не только провел тщательный иммуногенетический анализ, но и анализ наследственности и клинико-аллергологического профиля больных. На основании полученных данных автор обосновал предложение у

пациентов с поллинозом применение таргетной терапии, в частности, моноклональных антител к IL4RA.

Особая роль в исследовании отведена изучению распространенности паттернов сенсibilизации и определению клинико-иммунологических профилей у детей с аллергией, проживающих в средней полосе Российской Федерации, в возрасте от 1 года до 17 лет включительно. Проведено изучение сенсibilизации методом кожного тестирования со стандартными водно-солевыми экстрактами пыльцевых, бытовых, эпидермальных и пищевых аллергенов, а также сравнение полученных данных с определением sIgE методом ImmunoCAP. Полученные результаты свидетельствуют о расширении спектра сенсibilизации у детей с возрастом и наличии значимой сенсibilизации даже при нормальных значениях общего IgE. Проведенное автором сравнение выявляемости сенсibilизации с одновременным применением методов *in vivo* и *in vitro* к одним и тем же аллергенам позволили разработать персонифицированные алгоритмы диагностики аллергических заболеваний у детей и определить оптимальный набор аллергенов для уточнения сенсibilизации и установления диагноза аллергического заболевания. Более того, автором разработаны диагностические алгоритмы, позволяющие определять показания к АСИТ у детей с респираторными сезонными симптомами.

Четвертый этап исследования включал применение телемониторинга за состоянием здоровья детей с таким аллергическим заболеванием как поллиноз. Поскольку автор на втором этапе исследования установил, что наиболее часто у детей встречается сенсibilизация к пыльце деревьев, а именно, березы, то именно за этими детьми проводился длительный мониторинг с использованием модифицированных вопросников (Clarc J et al, 2007) в электронной и бумажной версии. Анализ вопросников позволил разработать прогностическую модель вероятной тяжести симптомов поллиноза в сезон палликации, выделить значимый признак-слезотечение у больных, возможность своевременно скорректировать лечение и оценить клиническую эффективность АСИТ. Одновременно с оценкой клинических симптомов был проведен пыльцевой мониторинг. Это дало дополнительные сведения в оценке тяжести поллиноза, автор убедительно показал значимость пыльцевого мониторинга.

В условиях таких вызовов, как пандемия COVID-19, необходимость применения разработанной диссертантом технологии дистанционного мониторинга за состоянием здоровья детей с аллергическими заболеваниями, в том числе, бронхиальной астмой, является крайне важным. С применением разработанной автором электронной анкеты были получены данные о 188 детях, 14 из которых перенесли COVID-19 или были в контакте с больными. Диссертант привел подробную клинико-эпидемиологическую характеристику детей, а также оценку фармакологического лечения детей с бронхиальной астмой. В результате установлено, что 14 из 188 детей, включенных в данное исследование, имели контакт с больными COVID-19, лишь 3 детей из 14 перенесли инфекционное заболевание в легкой форме.

Кроме того, было показано, что обострений аллергических болезней на фоне COVID-19 выявлено не было. Автор делает обоснованный вывод, что технология удаленного мониторинга за состоянием здоровья детей с аллергическими заболеваниями в условиях новых вызовов позволяет своевременно контролировать симптоматику аллергических заболеваний и, в то же время, судить о приверженности к терапии у пациентов с астмой.

Диссертант провел изучение особенностей течения бронхиальной астмы у 60 детей, сравнивая данные 2019 г до пандемии COVID-19 и в пандемический период 2020 года. В группу контроля вошло 30 детей, не имевших астмы. Применение разработанного автором электронного вопросника и методики клинико-эпидемиологического исследования было показано, что в пандемический период у детей с астмой снизилась заболеваемость ОРВИ и увеличилась приверженность базисной терапии астмы. Более того, с учетом эволюционной изменчивости вируса SARS-COV-2 диссертант провел сравнительный анализ указанных групп детей в период последующих пандемических подъемов с мая 2020 по октябрь 2021 гг. Электронные вопросники заполнили родители 74 детей (82%)- 49 детей с астмой и 25 детей контрольной группы. В результате было установлено, что по сравнению с начальным периодом пандемии, дети стали болеть COVID-19 значительно чаще, независимо от наличия или отсутствия у них астмы. Использование комплексной методологии, а именно, дистанционное анкетирование с последующим интервьюированием и анализом медицинской документации позволило в период инфекционных вызовов достичь оптимального уровня взаимодействия врача и родителей пациента с целью оказания своевременной помощи пациенту с аллергией, в т.ч. бронхиальной астмой.

Результатом работы диссертанта явилась разработанная концепция ведения детей как с риском формирования аллергической болезни, так и уже имеющимся аллергическим заболеванием. Разработанная концепция основана на эпидемиологических и клинико-иммуногенетических данных, совокупность которых позволяет персонифицировать профилактические и лечебные мероприятия при аллергических заболеваниях у детей, а также использовать удаленный мониторинг состояния здоровья ребенка, включая этот аспект в работу врача в обычных условиях и при возникновении современных вызовов.

Достоверность результатов исследования

Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне, представляет собой завершенное исследование. Сформулированные автором цель и задачи исследования достигнуты в полном объеме. Достоверность полученных результатов подтверждается адекватно спланированным дизайном работы, достаточным объемом проведенных исследований, использованием современных клинико-иммуногенетических методов исследований, а также разработанных автором

методов дистанционного мониторинга и статистическим анализом полученных данных. Выводы корректны, обоснованы полученными результатами работы и полностью отражают суть проведенных автором исследований.

Научная новизна

Научная новизна представленной диссертационной работы Левиной Ю.Г. не вызывает сомнений. Так, впервые установлено, что в группе старших подростков истинная распространенность бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний превышает показатели официальной статистики и свидетельствует о гиподиагностике аллергии в Российской Федерации. В то же время впервые продемонстрировано снижение качества жизни подростков 15-18 лет, в том числе, у детей с аллергическим ринитом достоверно чаще имелись проблемы, связанные с тревогой/депрессией.

Впервые определены факторы экспосомального воздействия, способствующие реализации атопического фенотипа у детей и разработаны авторские модели прогнозирования симптомов развития аллергического заболевания.

Иммуногенетические исследования позволили впервые определить полиморфные маркеры гена IL4RA у детей с сезонной аллергией.

Впервые охарактеризована частота встречаемости различных видов сенсибилизации у детей в средней полосе России и разработан алгоритм определения профиля сенсибилизации с применением минимального набора аллергенов, оценена роль пыльцевого мониторинга и персонализирован диагностический алгоритм по выявлению аллергических заболеваний в детской популяции.

Впервые применен метод дистанционного наблюдения в системе врач-пациент, позволивший в условиях пандемии COVID-19 оценить характер течения аллергических заболеваний у детей, своевременно осуществлять корректирующие мероприятия, проводить оценку частоты заболеваемости COVID-19, охарактеризовать особенности течения бронхиальной астмы в условиях современных вызовов.

Теоретическая и научно-практическая значимость

Выявлена истинная распространенность аллергических заболеваний у старших подростков. Персонифицированы программы профилактики аллергии и снижения обострений аллергических заболеваний, а также прогностические модели реализации атопии. Выявлен прогностически значимый для РФ полиморфный маркер гена IK-4RA (rs 1805010) у детей с поллинозом. Выявление данного маркера позволит в перспективе рассмотреть вопрос о таргетной терапии с применением антител к IL4RA.

Установлены важные с клинической точки зрения модифицируемые факторы экспосомы, влияющие на обострения аллергических заболеваний,

такие как курение, что позволяет разрабатывать эффективные научно-обоснованные программы по прекращению курения подростков.

Важным практическим результатом работы явилась разработка концепции ведения пациентов детского возраста с аллергическими заболеваниями, включающей алгоритмы диагностики с использованием оптимальных наборов аллергенов, прогнозирования риска реализации атопии, использования электронных инструментов оценки состояния здоровья пациентов, в том числе, в условиях новых вызовов.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Левиной Ю.Г. изложена на 317 страницах машинописного текста, написана в традиционном стиле и содержит достаточный наглядный материал в виде 74 таблиц, 40 рисунков и 4-х клинических примеров. Диссертация хорошо структурирована и включает основные главы «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», глав собственных исследований и полученных результатов, обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы и списка сокращений. Список литературы включает 244 источника, из них 55 отечественных и 189 зарубежных.

В главе «Введение» обоснована актуальность выбранной темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования, отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования.

В главе «Обзор литературы» в 8-ми подглавах диссертант подробно рассматривает современные аспекты эпидемиологии аллергических болезней и факторы риска их развития. Подробно описаны многочисленные иммуногенетические исследования по выявлению генов-кандидатов развития аллергии. В ряде исследований верифицирована связь некоторых полиморфных вариантов генов-кандидатов цитокинов (например, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF); генов рецепторных молекул (IL-4R α , Fc ϵ RI β , ADR β 2) с развитием аллергических болезней в детских и взрослых популяциях разных стран. Описаны эпигенетические факторы, роль курения как модифицируемого экспосомального фактора в развитии аллергии, характер сенсibilизации, особенности диагностики аллергических заболеваний, оценка возможностей информационно-коммуникационных технологий в системе оказания медицинской помощи, особенности заболеваемости новой коронавирусной инфекцией у детей с астмой и аллергией.

В главе «Материалы и методы исследования» изложено описание исследуемых групп. Подробно описан дизайн исследования, состоящий из 4-х этапов, направленных на достижение и раскрытие поставленных целей и задач. В работе использованы современные методы исследования, в частности, аналитический метод, который применяли на всех этапах исследования; эпидемиологический метод, включавший анкетирование – скрининговое и интервьюирование, формирование выборки; клинические методы (сбор жалоб, аллергоанамнеза, физикальное обследование, оценку

жизненно важных функций и контроль над заболеванием). Кроме того, диссертант использовал целый ряд лабораторно -инструментальных методов, в частности, аллергологические методы применяли для определения сенсибилизации – проводили исследование кожной чувствительности к аллергенам и определение аллергенспецифических антител класса IgE; молекулярно-генетического исследования геномной ДНК из образцов крови методом фенол-хлороформной экстракции. Качество и количество выделенной геномной ДНК оценивали при помощи спектрофотометра NanoVue (GE Healthcare), а также флуориметра нового поколения Qubit 3.0 (Invitrogen). Таргетные геномные области амплифицировали с использованием метода ПЦР в режиме реального времени на термоциклере; исследование функции внешнего дыхания у детей старше 5 летнего возраста проводили на современном оборудовании. Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе дыхательных путей проводили с применением прибора NObreath (Bedfont Scientific Ltd., England). Использованы современные методы статистической обработки полученного материала.

Результаты собственных исследований подробно описаны в 4-х главах (№ 3-6). Представлены результаты истинной распространенности бронхиальной астмы, аллергического ринита и атопического дерматита в подростковой популяции в двух регионах Российской Федерации (г.Москва, г.Томск), установленное путем одномоментного исследования в сплошной выборке детей с использованием методологии GA 2 LEN. Истинная распространенность аллергических болезней по результатам клинико-эпидемиологического исследования и проведенного комплексного обследования, существенно ниже встречаемости симптомов (для БА – в 4 раза, для АР – в 3,2 раза, для АтД – в 5 раз), меньше «текущей заболеваемости» по данным анкетирования (для БА и АтД - в 1,4 раза, для АР – в 2,8 раза), и значительно выше официальных статистических показателей (для БА – в 2 раза, для АР – в 20,8 раз, для АтД – в 5 раз). При этом сравнение показателей официальной статистики в динамике свидетельствует, что сохраняется проблема гиподиагностики аллергических болезней, а методология сбора и регистрации официальных статистических сведений требует совершенствования.

Глава №4 посвящена анализу факторов риска развития аллергических болезней. На основании интервьюирования 300 подростков г Москвы установлена роль таких экспосомальных факторов как наследственная предрасположенность, распространенность активного и пассивного курения, наличие животных в доме, места проживания респондентов. Кроме того, диссертант установил целый ряд предикторов развития симптомов основных аллергических заболеваний в подростковой популяции- бронхиальной астмы, аллергического ринита и атопического дерматита. С помощью стандартизированной методологии, были получены данные о влиянии наследственной предрасположенности к аллергии в сочетании с воздействием внешних факторов экспосома (инфекции дыхательных путей,

проживание в центре города, наличие животных в доме, курение) на развитие аллергических заболеваний и заболеваний органов дыхания у детей.

Глава 4.4. посвящена определению молекулярно-генетических факторов риска поллиноза у детей. С этой целью у пациентов из группы риска по формированию поллиноза были исследованы аллели и генотипы полиморфных маркеров генов-кандидатов, вовлеченных в атопический иммунный ответ, кодирующих белки цитокинов - IL13 (rs1800925, rs20541), IL4 (rs2243250), рецептора IL4RA (rs1805010, rs1805015, rs1801275, rs8832). Исследование проведено у пациентов основной группы с поллинозом (n=131) и у детей из группы контроля (n=78), не страдающими аллергическими болезнями, без отягощенной наследственности по аллергии. При проведении анализа распределения частот аллелей и генотипов в группе пациентов с поллинозом и в контрольной группе была выявлена статистически значимая ассоциация полиморфного маркера (rs1805010) гена IL4R с развитием поллиноза, минорный аллель для полиморфизма rs1805010 гена IL4RA значительно чаще встречался у детей с поллинозом в сравнении с контрольной группой ($p = 0,044$). При этом мажорный аллель А значительно чаще встречался у здоровых детей в контрольной группе, в сравнении с детьми с поллинозом ($p = 0,044$). Аллель G/ G варианта rs1805010 гена IL4RA выявлен у 16,9% детей с поллинозом по сравнению с 5,1% детей контрольной группы. Дети с G/G генотипом полиморфного маркера rs1805010 имели в 3,7 раза более высокий риск развития поллиноза в сравнении с детьми из группы контроля, не страдающими аллергическими болезнями. Эти результаты свидетельствуют о высокой прогностической значимости данных полиморфных маркеров для развития поллиноза.

Глава №5 посвящена оптимизации ведения детей с аллергическими болезнями и риском их развития. В данной главе представлены результаты изучения сенсibilизации у детей, проведенное в поперечном исследовании одномоментно сформированной сплошной выборки, включавшей 153 ребенка, проживающих в Московской агломерации, в возрасте от 1 года до 17 лет включительно. Были выделены группы детей с донозологической диагностикой, пищевой аллергией, поливалентной сенсibilизацией и поллинозом. Сенсibilизация к тем или иным аллергенам по результатам кожного тестирования и/или определения sIgE была выявлена у 97 (63,4%) детей. Однако частота выявляемости сенсibilизации по результатам определения sIgE в крови и с применением кожного тестирования различалась. Установлено, что у детей, проживающих в Московской агломерации, наиболее часто выявляется сенсibilизация к группе пыльцевых аллергенов, реже – к аллергенам других групп, при этом сенсibilизация к бытовым и пищевым аллергенам чаще выявлялась при исследовании sIgE методом ImmunoCAP. Паттерн сенсibilизации характеризовался расширением спектра причинно-значимых аллергенов с возрастом: дети 8 лет и старше значимо чаще, чем дети до 7 лет, были сенсibilизированы к 2 и более группам аллергенов.

Глава 6 посвящена оптимизации методов удаленной диагностики, наблюдения и контроля за состоянием здоровья пациентов детского возраста с аллергией. Диссертант применил технологии удаленного контроля за состоянием детей с поллинозом и таким образом оценил эффективность АСИТ в сезон палликации березы. Телемониторинг успешно сочетался с пыльцевым мониторингом. В совокупности получен положительный результат, что позволило автору рекомендовать использовать этот метод в широкой клинической практике.

Накопленный автором опыт использования технологии мониторинга у больных с поллинозом оказался крайне необходим в период пандемии COVID-19. Разработанный автором вопросник позволил оценивать состояние здоровья детей с астмой и аллергией, заболеваемость ОРВИ и новой коронавирусной инфекцией и осуществлять персонифицированный подход к ведению пациентов в условиях современных вызовов.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автором проведен анализ и сравнение полученных результатов с современными научными данными, которые, в свою очередь подтверждают научную значимость проведенного многокомпонентного исследования.

В главе «Заключение» Левина Ю.Г. обобщает полученные результаты, что характеризует работу как законченное исследование.

Выводы сформулированы и аргументированы в соответствии с полученными результатами. Оформление диссертации выполнено в соответствии с установленными требованиями.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Результаты диссертационной работы представлены на международных и российских конгрессах, опубликованы в 49 работах, из которых 25 статей в научных журналах, включенных в перечень рекомендованный Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 19 работ в зарубежной литературе, 21 работа - в научных изданиях, входящих в базу SCOPUS и/или Web of Science, 1 работа опубликована в зарубежном издании, входящем в базу данных ISI.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации диссертации Левиной Ю.Г. могут быть использованы при создании федеральных клинических рекомендаций в области педиатрии, аллергологии и иммунологии, генетике, эпидемиологии, а также в работе лечебно-профилактических учреждений, органах управления здравоохранением. Кроме того, результаты работы могут быть использованы в учебных программах медицинских образовательных учреждений.

Заключение

Диссертационная работа Левиной Юлии Григорьевны «Клинико-иммуногенетическая характеристика пациентов детского возраста с аллергией и оптимизация их ведения в условиях новых вызовов» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям «3.1.21- Педиатрия», «3.2.7-Иммунология» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы, имеющее существенное значение для развития педиатрии и иммунологии: установлена истинная распространенность аллергических заболеваний у детей в подростковом возрасте и доказано наличие гиподиагностики этих заболеваний в сравнении с данными официальной статистики, выявлены модифицируемые экспосомальные факторы, влияющие на развитие мультиморбидного атопического фенотипа, установлена роль генетических маркеров поллиноза, разработаны персонифицированные алгоритмы диагностики, прогнозирования и ведения детей с аллергией, разработана концепция ведения детей с аллергией, в том числе с применением дистанционного мониторинга, в различных условиях и современных вызовах.

Диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г (с изменениями постановления Правительства Российской Федерации № 723 от 30.07.2014 г, № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г., № 426 от 20.03.2021 г., № 1539 от 11.09.2021 г.) , предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям «3.1.21.Педиатрия», «3.2.7. Иммунология».

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 58 от 31/Х 2023 года.

Заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии

ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор



Мешкова Р.Я.

Подпись д.м.н., профессора Мещковой Р.Я. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Кандидат медицинских наук, доцент

Петров В.С.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д.28

Тел. +7(4812)55-02-75

E-mail: adm@smolgmu.ru. Официальный сайт: <http://smolgmu.ru>

В диссертационный совет 21.2.074.02

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России)

(Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ Левиной Юлии Григорьевны

На тему: «Клинико-иммуногенетическая характеристика пациентов детского возраста с аллергией и оптимизация их ведения в условиях новых вызовов» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: «3.1.21 Педиатрия», «3.2.7 Иммунология»

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации Сокращенное название: ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, отрасль науки, ученое звание руководителя ведущей организации, научные специальности, по которым им защищена диссертация	Козлов Роман Сергеевич, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, «14.00.25 - Фармакология, клиническая фармакология», «03.00.07 – Микробиология»
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание сотрудника, утвердившего отзыв ведущей организации	Бекезин Владимир Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, «14.00.09 - Педиатрия»
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника составившего отзыв ведущей организации	Мешкова Раиса Яковлевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России «14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология»

Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)

1. Королева А.Е., Бекезин В.В., Сергеева И.Н., Волкова Е.А., Мешкова Р.Я. Роль IL-33 и IL-1 β в развитии персистирующего аллергического ринита у детей с избыточной массой тела/ожирением. Российский аллергологический журнал. 2022. Т.19. №4 С. 472-482.
2. Королева А.Е., Бекезин В.В., Мешкова Р.Я. Особенности цитокинового и адипокинового статусов и их взаимосвязь у детей с аллергическим ринитом в зависимости от компонентного состава тела. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022. Т.67. №4 С. 211.
3. Королева А.Е., Бекезин В.В., Мешкова Р.Я., Сазоненкова Л.В., Волкова Е.В. Особенности сенсibilизации и показателей гуморального иммунитета у детей с аллергическим ринитом в зависимости от индекса массы тела. Вестник смоленской государственной медицинской академии. 2021. Т.20. №1 С. 107-112.
4. Мешкова Р.Я., Королева А.Е., Бекезин В.В., Стунжас О.С., Сергеева И.Н. Анализ коморбидной патологии у детей младшего школьного возраста с аллергическим ринитом. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2021. №2 (65). С. 19-24.
5. Смолкин Ю.С., Балаболкин И.И., Горланов И.А., Круглова Л.С., Кудрявцева А.В., Мешкова Р.Я., Мигачева Н.Б., Хакимова Р.Ф., Чебуркин А.А., Куропатникова Е.А., Лян Н.А., Максимова А.В.1,3, Масальский С.С., Смолкина О.Ю. Согласительный документ адаир: атопический дерматит у детей - обновление 2019 (краткая версия) часть 2. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020. №2 (61). С. 4-26.
6. Легонькова Т.И., Мешкова Р.Я., Очкуренко А.Е., Штыкова О.Н. Пищевая аллергия у детей младшего возраста с острой крапивницей - одна из актуальных проблем педиатрии. Медицина: теория и практика. 2020. Т.5. №1. С. 156-195.
7. Мешкова Р.Я., Легонькова Т.И., Очкуренко А.Е. Потенциальная роль крапивницы у детей младшего школьного возраста с пищевой

	<p>аллергией. Смоленский медицинский альманах. 2020. №2. С. 124-127.</p> <p>8.Бекезин В.В.,Королева А.Е.,Сазоненкова Л.В.,Волкова Е.В.,Мешкова Р.Я Аллергический ринит у детей с избыточной массой тела/ожирением:особенности сенсбилизации. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020. №4 (63). С. 29-35.</p> <p>9.Мешкова Р.Я.,Очкуренко А.Е.,Стунжас О.С. Анализ структуры аллергических заболеваний у школьников 7-8 летнего возраста. Российский аллергологический журнал. 2017. Т.13. №S1. С. 93-95.</p> <p>10.Мешкова Р.Я.,Очкуренко А.Е.,Стунжас О.С. Разработка и внедрение анкеты по выявлению аллергических заболеваний у детей. Смоленский медицинский альманах. 2016. №3 С. 132-136.</p>
--	--

Адрес ведущей организации

Название	ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России
Индекс	214019
город	г. Смоленск
Улица	ул. Крупской
Дом	28
Телефон	+7 (481) 255-02-75
E-mail	adm@smolgu.ru
Web-сайт	http://smolgmu.ru

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации подтверждает, что соискатель не является её сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с её сотрудниками.

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

д.м.н., профессор

« 09 » 11 2023 года



В.В. Бекезин