ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой педиатрии имени академика Г.Н.Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России **Захаровой Ирины Николаевны** на диссертационную работу **Бойцовой Елены Александровны** «Формирование аллергического фенотипа у детей первого года жизни, рожденных от матерей с бронхиальной астмой», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность темы диссертационной работы не вызывает сомнений, поскольку аллергические заболевания являются важной медико-социальной проблемой педиатрии не только в нашей стране, но и во всем мире, что связано с их неуклонным ростом, ранним дебютом, начиная с периода новорожденности. Первый год жизни ребенка является важным для становления иммунной системы, обеспечивающей формирование толерантности к пищевым продуктам или, наоборот, запускающей каскад аллергических реакций. Обращает на себя внимание в последние годы ранняя манифестация атопического марша не только в виде гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии, но и ранний дебют аллергического ринита и бронхиальной астмы, а также утяжеление течения атопического дерматита.

Поиск факторов, увеличивающих риск развития аллергических заболеваний у детей, необходим для прогнозирования их развития и/или предупреждения ранней реализации клинических симптомов. Диссертационная работа Бойцовой Е.А. посвящена разработке прогностических моделей формирования аллергического фенотипа у детей первого года жизни, рожденных от матерей с бронхиальной астмой, на основании изучения клинико-анамнестических данных, цитокинового статуса пуповинной крови, состояния материнской вагинальной микробиоты и динамической оценке полостной и пристеночной кишечной микробиоты ребенка. Исследований, посвященных изучению влияния бронхиальной астмы у матери на формирование аллергического фенотипа у ребенка недостаточно, что подтверждает актуальность и своевременность диссертационной работы Бойцовой Е.А.

Научная новизна исследования и достоверность полученных результатов. В процессе выполнения диссертационного исследования автором установлено, что наличие наследственной отягощенности по атопии у младенца в виде бронхиальной астмы у матери является важным фактором, влияющим на реализацию аллергического фенотипа у ребенка и на смещение дебюта заболевания в более раннем возрасте. Диссертантом проведена оценка перинатального периода, физического и психомоторного развития детей первого года жизни, рожденных от матерей с бронхиальной астмой. Впервые

установлено, что наличие бронхиальной астмы у матери, тип родоразрешения и вид вскармливания ребенка в раннем постнатальном периоде оказывают влияние на сроки реализации, характер и выраженность гастроинтестинальных, кожных и респираторных симптомов у детей первого года жизни. Показана взаимосвязь между составом вагинальной микробиоты у беременных с бронхиальной астмой на 32–36-й неделе гестации и становлением лактации у будущей матери, а также возрастом появления первых симптомов атопического дерматита у ребенка. Автором проведена оценка про- (IFN-γ, IL-18 и TNF-α) и противовоспалительных (IL-10, IL-13) цитокинов пуповинной крови у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой, и выявлена их взаимосвязь с пренатальной вагинальной микробиотой матери, а также сроками появления и характером симптомов атопического дерматита у детей раннего возраста. Бойцовой Е.А. проанализирована общая биомасса, а также динамика становления отдельных представителей пристеночной и полостной кишечной микробиоты на протяжении первых 12 месяцев жизни у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой. Продемонстрировано влияние вида родоразрешения и характера вскармливания (исключительно грудное или молочная смесь) в раннем постнатальном периоде на особенности формирования кишечного микробиоценоза. Предложены прогностические модели формирования атопического дерматита и нарушения бронхиальной проходимости у детей на первом году жизни на основании изучения клинико-анамнестических данных и состава кишечной микробиоты. Показано, что у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой, отмечается снижение основных про- (IFN-γ, IL-18 и TNF-α) и противовоспалительных (IL-10, IL-13) цитокинов в пуповинной крови. Выявлены положительные корреляционные связи между основными представителями вагинальной микробиоты матери при сроке гестации 32–36 недель и ключевыми противовоспалительными цитокинами пуповинной крови ребенка. Доказана отрицательная корреляционная связь между уровнем IL-18 в пуповинной крови и развитием атопического дерматита у ребенка в постнатальном периоде: при низких значениях (108,65 ±33,97пг/мл) атопический дерматит регистрировался, при высоких (19р5,35 ± 52,55пг/мл) – нет.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации. Полученные результаты способствуют расширению знаний о роли пре- и постнатальных факторов в становлении и реализации аллергического фенотипа у младенцев. Показано, что у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой, гастроинтестинальные симптомы дебютировали на 1-2 неделе жизни в виде срыгиваний, колик, разжиженного стула и сопровождались наличием слизи и крови в стуле; кожные проявления носили распространенный характер,

диагностировались в первые 3–4 месяца; респираторные симптомы регистрировались у 22,4% детей в виде 2-х и более эпизодов синдрома бронхиальной обструкции. Автором установлено, что изменение состава вагинальной микробиоты у беременной с бронхиальной астмой на 32–36 неделе гестации в сторону увеличения *Eubacterium spp.* (p=0,025) и снижения *Lactobacillus spp.* (p=0,025) способствует более раннему появлению симптомов атопического дерматита у младенцев, а повышение в вагинальной микробиоте *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.* (p=0,044) приводит к более позднему началу лактации и, следовательно, докорму ребенка молочной смесью в постнатальном периоде, что является дополнительным фактором реализации аллергического фенотипа.

Показано, что у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой, отмечается снижение основных про- (IFN-γ, IL-18 и TNF-α) и противовоспалительных (IL-10, IL-13) цитокинов в пуповинной крови. Выявлены положительные корреляционные связи между основными представителями вагинальной микробиоты матери при сроке гестации 32–36 недель и ключевыми противовоспалительными цитокинами пуповинной крови ребенка. Доказана отрицательная корреляционная связь между уровнем IL-18 в пуповинной крови и развитием атопического дерматита у ребенка в постнатальном периоде: при низких значениях (108,65 ±33,97пг/мл) атопический дерматит регистрировался, при высоких (195,35 ± 52,55пг/мл) – нет. Установлено, что наличие бронхиальной астмы у матери оказывает выраженное модифицирующее влияние на показатели общей биомассы и количество отдельных представителей микроорганизмов, как в полостной, так и пристеночной кишечной микробиоте на протяжении первого года жизни.

Способ родоразрешения и характер вскармливания ребенка в раннем неонатальном периоде оказывали влияние на становление и состав представителей микробиоценоза кишечника: у детей, рожденных путем кесарева сечения, отмечалось повышение содержания *Clostridium leptum gr-* (3-4 мес.), *Staphylococcus spp.* и *Lactococcus lactis* (11-12 мес.) в полостной и *Clostridium coccoides, Fusobacteriaceae* и *Clostridium leptum gr-* (1-2 мес.), *Lactobacillaceae* и *Suterella wadsworthensis* (11-12 мес.) в пристеночной кишечной микробиоте; у детей на искусственном вскармливании - *Clostridium leptum gr+, Clostridium dificile, Clostridium coccoides* (7-8; 9-10 мес.) в полостной и *Clostridium leptum gr+, Parabacteroides spp., Erysipelotrichace*ae (7-8 мес.) в пристеночной микробиоте.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования. Значимость работы Бойцовой Е.А. для науки и практики не вызывает сомнений, поскольку вносит существенный вклад в решение актуальной проблемы педиатрии – уточнения причин формирования атопического фенотипа у детей

раннего возраста. Созданы 3 базы данных: «Пристеночная микробиота кишечника детей первого года жизни, рожденных от матерей с бронхиальной астмой» (свидетельство о регистрации базы данных RU 2024621387, 29.03.2024), «Полостная микробиота кишечника детей первого года жизни, рожденных от матерей с бронхиальной астмой» (свидетельство о регистрации базы данных RU 2024621232, 21.03.2024), «Вагинальная микробиота беременных с бронхиальной астмой средней степени тяжести» (свидетельство о регистрации базы данных RU 2024621120, 14.03.2024).

Достоверность полученных результатов обусловлена корректно подобранным методологическим подходом, достаточным числом наблюдений, проанализированным с использованием современных методов статистической обработки данных, и не вызывают сомнений. Основные положения и результаты проведенной работы были представлены в виде научных докладов на региональных и международных конференциях и конгрессах. По материалам диссертационного исследования опубликовано 36 работ, 14 из них в научно-рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК, и 6 статей, входящих в базу данных Scopus. Автором написаны главы в монографии «Проблемы пищевой аллергии у детей». Получено три свидетельства о регистрации баз данных.

Оценка содержания диссертационного исследования Бойцовой Е.А. Работа представляет собой завершенную научную квалификационную работу, оформлена в соответствии со стандартами. Диссертация изложена на 188 страницах машинописного текста и написана по традиционному плану. Список литературы включает в себя 273 источника, из них 38 отечественных и 235 зарубежных авторов. Литературный обзор читается с интересом, приведены современные источники. Особое внимание уделяется влиянию бронхиальной астмы у матери на здоровье потомства, роли эпигенетических факторов в формировании аллергического фенотипа, значению состава вагинальной микробиоты беременной и кишечной микробиоты ребенка на реализацию симптомов аллергии и участию про- и противовоспалительных цитокинов в формировании пищевой аллергии и толерантности у детей. Автором четко сформулированы цель, позволившая за счет комплексного изучения гастроинтестинальных, кожных и респираторных симптомов, молекулярно-биологический и иммунологических параметров выявить критерии, позволившие создать прогностические модели формирования аллергического фенотипа у детей первого года жизни. Достижению цели способствовала точное определение задач исследования. Объем выборки достаточен (96 пар мать-ребенок).

Дизайн исследования оригинален. Проведено исследование влияния бронхиальной астмы у матери, вида вскармливания и характера родоразрешения на

гастроинтестинальные, кожные и респираторные симптомы у детей. Изучен состав пристеночной и полостной кишечной микробиоты у детей на первом году жизни, рожденных от матерей с бронхиальной астмой, выявлены особенности кишечного микробиоценоза в зависимости от характера родоразрешения и вида вскармливания в раннем неонатальном периоде. Проанализирован уровень про- и противовоспалительных цитокинов в пуповинной крови детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой, а также проведен корреляционный анализ уровня цитокинов пуповинной крови с вагинальной микробиотой матери при сроке беременности 32-36 недель и клиническими симптомами, развившимися у ребенка в постнатальном периоде. Представлены способы прогнозирования атопического дерматита и нарушения бронхиальной проходимости у детей на первом году жизни по клинико-анамнестическим данным и составу кишечной микробиоты.

В заключении проведено обобщение полученных данных. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из представленного материала и не вызывают возражений. Все научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, изложены четко и конкретно. Автореферат отражает основное содержание диссертационной работы, раскрывает основные положения, выносимые на защиту.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие во всех этапах работы, в том числе: сборе и анализе данных литературы; планировании дизайна исследования; наборе пациентов согласно критериям включения; создании компьютерной базы данных пациентов детского возраста, рожденных от матерей с бронхиальной астмой; обобщении, анализе и интерпретации полученных результатов, статистической обработке данных; формулировании выводов и практических рекомендаций; подготовке публикаций и устных докладов на конференциях и конгрессах. Пациенты, наблюдавшиеся в консультативном отделении ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, были осмотрены автором лично.

Соответствие содержания исследования заявленным специальностям. Диссертация соответствует научной специальности 3.1.21. Педиатрия. Область проведённых (изложенных в диссертации) исследований, согласно паспорту специальности: п.1. «Изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического, полового, нервно-психического и когнитивного развития, состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни: внутриутробного периода, новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста».

п.3. «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности».

В тексте диссертации и автореферата имеются отдельные стилистические погрешности, которые не имеют принципиального значения и не снижают научно-практическую ценность работы. Диссертационная работа оформлена аккуратно, хорошо иллюстрирована, является полностью завершенным научным исследованием и заслуживает положительной оценки. Содержание диссертационной работы полностью соответствует теме, открывая при этом пути дальнейших исследований. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. В процессе знакомства с работой возникло несколько вопросов:

1. Насколько важным у исследованных детей, находящихся на грудном вскармливании, был факт использования матерью в своей диете коровьего молока?
2. Имело ли значение у состояние желудочно-кишечного тракта у матерей, кормящих грудью?
3. Какие смеси у детей группы риска чаще провоцировали проявления пищевой аллергии?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней». Таким образом, диссертация Бойцовой Елены Александровны на тему «Формирование аллергического фенотипа у детей первого года жизни, рожденных от матерей с бронхиальной астмой», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Косенковой Тамары Васильевны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании изучения времени появления, распространенности и тяжести клинических симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы и кожи, динамики становления пристеночной и полостной кишечной микробиоты, а также цитокинового статуса пуповинной крови ребенка и вагинальной микробиоты матери оценивается возможность прогнозирования реализации атопического фенотипа у младенца с наследственной отягощенностью по аллергии. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых

степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ №1382 от16.10.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (3.1.21. Педиатрия), профессор, заведующий кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

«26» марта 2026 г. Ирина Николаевна Захарова

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

«26» марта 2026 г. Ирина Николаевна Захарова

Подпись доктора медицинских наук, профессора Захаровой И.Н. заверяю

Ученый секретарь ученого совета

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

доктор медицинских наук, доцент Екатерина Алексеевна Шестакова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 125993, Российская Федерация, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 680-05-99

E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Веб-сайт: http://rmapo.ru