

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

А.А. Свистунов

20 24 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Диссертация «Предиктивное фенотипирование в аспекте персонифицированной оценки эффективности программ лечения искусственным микроклиматом при респираторной патологии у лиц молодого возраста в условиях санатория» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Мокин Егор Дмитриевич, 1995 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Самарский государственный медицинский университет Минздрава России в 2018 году по специальности «Лечебное дело».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1798/Аэ от 31.10.2023 г. выдана в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В 2023 г. прикреплен для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук без освоения программ подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре.

С 01.09.2022 года работает в должности ассистента кафедры внутренних болезней частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университета «Реавиз» по настоящее время.

Научный руководитель:

Ачкасов Евгений Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Предиктивное фенотипирование в аспекте персонифицированной оценки эффективности программ лечения искусственным микроклиматом при респираторной патологии у лиц молодого возраста в условиях санатория», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура,

курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

По результатам данного диссертационного исследования, разработан инновационный алгоритм ранней (в том числе и доклинической) диагностики респираторных патологий, на его базе создана компьютерная программа, позволяющая определять пациентов в соответствующую группу риска в автоматизированном режиме. По результатам исследования, подтверждена эффективность немедикаментозной терапии бронхолегочных заболеваний и разработаны рекомендации по ведению пациентов различных групп риска. Прделанная автором работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

В настоящее время на долю хронических болезней легких (ХБЛ) приходится около 40% всех случаев заболеваемости, что превосходит уровни заболеваемости по другим классам болезней. Табакокурение, как активное, так и пассивное, является доказанным фактором экзогенного риска в формировании ХБЛ. Генетическая предрасположенность может усугублять последствия воздействия курения для здоровья. Показан ряд факторов риска в формировании континуума ХБЛ, среди которых семейный анамнез респираторных заболеваний, рецидивирующие респираторные инфекции в детстве и в последующей жизни, неблагоприятная окружающая среда, насыщенная различными аэрополлютантами. В настоящее время, в период расшифрованного генома человека, предпринимаются попытки выявления конкретно связанных с ХБЛ генетических локусов. Европейскими учеными рекомендуется определенная последовательность шагов для генотипирования возможных

вариантов прогнозирования развития ХБЛ у взрослых, среди которых краеугольным камнем является оценка концентраций альфа1-антитрипсина в плазме крови, наряду с секвенированием гена Серпина-1. В то же время не до конца раскрыты особенности более раннего фенотипирования прогностического риска развития ХБЛ, начиная с детского и подросткового возраста, все стороны оценки статуса здоровья легких при превентивном фенотипировании, возможности установления обратимых поражений легких у молодежи, способных развиться по континууму ХБЛ. Кроме того, малоизученной остается роль немедикаментозных, природных лечебных факторов, в программе ведения пациентов в парадигме 4Р-М, начиная с молодого возраста. Например, медицинская климатология, достигшая несомненных успехов в изучении лечебного воздействия климата, в том числе микроклимата соляных пещер как природного лечебного фактора при болезнях органов дыхания, привлекает интерес ученых многие годы, поскольку в основе лечебного воздействия спелеотерапии и галотерапии (СпТ и ГлТ) лежит саногенез без применения или с минимизацией медикаментозной терапии.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы с последующей подготовкой литературного обзора, сформулированы цель и задачи диссертационной работы, разработан дизайн исследования, обследованы пациенты с применением клинико-инструментальных и лабораторных методов в соответствии с планом исследования, полученные результаты внесены в электронную базу данных, проведен их статистический анализ, сформулированы научные выводы, изложены практические рекомендации, оформлена и апробирована работа. Вклад автора является определяющим и заключается в личном выполнении всех этапов исследования.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень доказательности и аргументации. Достоверность и обоснованность результатов и выводов обосновывается применением широкого набора методов исследования, использованием сертифицированного оборудования, проходящего регулярную калибровку, широкой выборкой, использованием адекватных методов статистической обработки данных. Установлено качественное и количественное совпадение полученных результатов с аналогичными данными отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Выводы логично вытекают из содержания диссертационной работы, обоснованы с теоретической и практической точки зрения. Практические рекомендации имеют адекватную аргументацию и также подтверждаются результатами собственных исследований.

Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается их внедрением в практическую деятельность ГБУЗ Самарской области Самарский областной детский санаторий «Юность» (акт б/н от 12.03.2024 г.), ГБУЗ Самарской области «Тольяттинская городская клиническая больница №5», отделение медицинской реабилитации детей «Лесной голосок» (акт б/н от 12.03.2024 г.), учебный процесс кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (акт №384 от 04.03.2024 г.).

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В процессе выполнения работы в рамках когортного скринингового исследования с применением специально разработанного скринингового вопросника проведена сравнительная комплексная оценка набора анамнестических, клинико-функциональных, инструментальных параметров. На основании проведенных исследований разработан комплекс эпигенетических (клинико-инструментальных) критериев, позволяющих проводить градацию

обследуемых по группам (фенотипам), прогностического риска. Сформированы дополнительные (генетические) критерии оценки прогностического риска: альфа1-антитрипсин и комплекс Серпина-1, повышающие эффективность градации испытуемых по фенотипам риска. Разработана шкала прогностического риска развития ХБЛ на основе эпигенетических (основных) и генетических (дополнительных) критериев и алгоритма его оценки. На базе разработанного алгоритма оценки прогностического риска создана компьютерная программа для определения группы (фенотипа) риска у конкретного пациента в автоматическом режиме. В парадигме персонализированного подхода, установлены сравнительные особенности эффективности лечения микроклиматом пациентов из различных групп (фенотипов), позволяющие рекомендовать состав комплекса медицинской реабилитации, с применением персонализированного подхода.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Применение специально разработанного вопросника позволяет проводить первичный скрининг с оценкой прогностического риска развития ХБЛ с учетом реверзibility (обратимости) поражений легких у пациентов молодежной когорты с применением набора простых клиническо-анамнестических признаков (частота ОРИ в год, кашель, отделение мокроты и одышка, индекс курения) наряду со функциональными параметрами (ОФВ1, ФЖЕЛ, индекс Тиффно, SaO₂, CO).

Использованный набор доступных (эпигенетических) параметров (частота ОРИ в год, индекс курильщика, ОФВ1, ФЖЕЛ, индекс Тиффно, уровень CO в выдыхаемом воздухе, пульсоксиметрия, электронная аускультация) позволяет уточнить и дополнить существующие представления о факторах риска и их прогностическое значение.

Разработанная система фенотипирования с оценкой критериев риска, набором основных (эпигенетических) и дополнительных (генетических) критериев позволяет провести градацию фенотипов прогностического риска у

пациентов групп риска по ХБЛ с последующим формированием превентивных программ.

Уточненная взаимосвязь фенотипов риска с эпигенетическими и генетическими параметрами, с применением разработанных шкалы и алгоритма позволяет на начальном этапе, до появления развернутой клинической картины хронического заболевания, определить прогностический риск и предпринять персонализированную превентивную программу у пациентов групп риска по ХБЛ.

Созданная на основе разработанных шкалы и алгоритма компьютерная программа с определением фенотипов прогностического риска позволяет на основе предложенного комплекса эпигенетических (основных) и генотипических (дополнительных) критериев конкретизировать прогностический риск ХБЛ в целях ранней предикции, превенции хронизации и инвалидизации по данной нозологии в когорте.

С учетом перехода медицинской науки от куративной к превентивной модели, теоретической и практической имплементации концепции 4Р-медицины, разработанная методика оценки с использованием фенотипирования на базе эпигенетических и генетических критериев с возможностью проведения персонализированного скрининга с выявлением групп риска ХБЛ у пациентов может быть использована на всех этапах оказания медицинской помощи, в практическом здравоохранения;

Установленные сравнительные особенности эффективности галотерапии и спелеотерапии в программе санаторного лечения в группах различных фенотипов риска по ХБЛ у пациентов с помощью компьютерной программы позволяют дифференцированно подходить к дополнению комплекса лечения микроклиматическим воздействием, в зависимости от фенотипа риска ХБЛ могут быть использованы в практике санаторно-курортного лечения и медицинской реабилитации на базе санатория.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ соискателя ученой степени заключается в том, что разработан алгоритм оценки факторов риска хронических болезней легких и компьютерная программа к нему, позволяющая специалистам ЛПУ любого уровня в автоматическом режиме определить пациента в соответствующую его состоянию группу риска, с последующим подбором оптимальной тактики ведения. Также в работе подтверждается эффективность немедикаментозного лечения пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями, в первую очередь, с применением искусственного микроклимата, доступного для использования независимо от климатического пояса.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Полученные результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (акт №384 от 04.03.2024 г.), а также используются в практической деятельности следующих лечебно-профилактических учреждений: ГБУЗ Самарской области Самарский областной детский санаторий «Юность» (акт б/н от 12.03.2024 г.), ГБУЗ Самарской области «Тольяттинская городская клиническая больница №5», отделение медицинской реабилитации детей «Лесной голосок» (акт б/н от 12.03.2024 г.).

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Предиктивное фенотипирование в аспекте персонализированной оценки эффективности программ лечения искусственным микроклиматом при респираторной патологии у лиц молодого возраста в условиях санатория». Выписка из протокола очередного заседания

Локального этического комитета Сеченовского Университета №21-23 от 16.11.2023 г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация:**

Научные положения диссертации соответствуют пунктам 2, 3 и 4 паспорта научной специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 13 работ, из них 5 в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, в том числе 1 патент на изобретение, 1 заявка на патент, 2 программы для ЭВМ, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежная конференция).

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ВАК при Минобрнауки России:

- 1) Сравнительная риск-ориентированная комплексная оценка статуса здоровья легких при превентивном планировании программ восстановительного лечения в санаторно-курортном учреждении / **Мокин Е.Д.**, Мокина Н.А. // Вестник «Биомедицина и социология». – 2022. – Т. 7 – №1 – С. 76-87.

- 2) Превентивное фенотипирование у подростков при сравнительной рискориентированной комплексной эпигенетической и генетической оценке

статуса здоровья легких / **Мокин Е.Д.**, Ачкасов Е.Е., Мокина Н.А. // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2023. – №6 – С. 115–120.

3) Сравнительная оценка эффективности воздействия искусственного микроклимата у подростков с болезнями / **Мокин Е.Д.**, Мокина Н.А. // Вестник «Биомедицина и социология». – 2024. – Т. 8. – №4. – С. 69-80.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные индексируемые базы данных Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

1) Региональный опыт комплексной динамической оценки статуса здоровья подростков с постковидным синдромом в период долечивания в санатории / **Мокин Е.Д.**, Мокина Н.А. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры – 2023. – Т. 100. – № 2. – С. 39–44. [Scopus]

2) Исторические аспекты формирования и развития детской курортной медицины в Самарском регионе / **Мокин Е.Д.**, Мокина Н.А., Ачкасов Е.Е., Никитин М.В., Яшков А.В., Гильмутдинова Л.Т. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2024. – Т. 101. – № 1. – С. 62–70. [Scopus]

Патенты:

1) Способ формирования фенотипов риска развития ХОБЛ у лиц молодого возраста от 11 до 23 лет / **Мокин Е.Д.**, Мокина Н.А. // Патент на изобретение ФИПС №2761742 от 13.12.2021.

2) Способ генетической пердиктивной оценки риска развития хронических неспецифических заболеваний легких у лиц молодого возраста от 11 до 18 лет / **Мокин Е.Д.**, Ачкасов Е.Е., Мокина Н.А. // Заявка на патент ФИПС №2023127478/14(061099) от 25.10.2023.

Программы для ЭВМ:

1) Оценка прогностической степени риска ХОБЛ у подростков / **Мокин Е.Д.** // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ ФИПС №2021616822 от 27.04.2021.

2) Персонализированная оценка протокола ведения подростков групп риска по хроническим болезням легких в санатории / **Мокин Е.Д.**, Ачкасов Е.Е., Мокина Н.А. // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ ФИПС №2024613814 от 15.02.2024.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Анализ динамики респираторных показателей при воздействия искусственного микроклимата у подростков / **Мокин Е.Д.** // Сборник материалов VI национального конгресса с международным участием «Реабилитация – XXI век: традиции и инновации» – СПб., 2023. - С. 131-132.

2) Особенности различий по клинико-anamnestическим, функциональным показателям и альфа1-антитрипсину у подростков с рецидивирующим трахеобронхитом в гендерно-возрастном аспекте / **Мокин Е.Д.**, Гудкова М.А. // Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Профилактическая медицина-2020». – СПб., 2020. – С. 81-86.

3) Identification of early signs of exacerbations in terms of prediction and prevention by assessing the quality of life in children with bronchial asthma / **Mokin E.D.**, Mokina N.A., Safonicheva O.G. // EPMA Journal – Т. 11. – Р. 41-43.

4) Comprehensive predictive assessment of lung health status in persons of young age / **Mokin E.D.**, Mokina N.A. // The EPMA Congress 2021 Wroclaw, Book of abstracts – Р. 47-48.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Аспирантские чтения-2020» (Самара, 14 октября 2020 г.);

2) VI национальный конгресс с международным участием «Реабилитация-XXI век: традиции и инновации» (Санкт-Петербург, 18-19 сентября 2023 г.);

3) XXXIII национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 10-13 октября 2023 г.).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Мокина Егора Дмитриевича «Предиктивное фенотипирование в аспекте персонифицированной оценки эффективности программ лечения искусственным микроклиматом при респираторной патологии у лиц молодого возраста в условиях санатория» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по совершенствованию комплексной реабилитации лиц молодого возраста с хроническими заболеваниями лёгких на основе искусственного микроклимата. Решение данной научной задачи вносит значительный вклад в развитие восстановительной медицины, медицинской реабилитации, физиотерапии.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов, работа Мокина Е.Д. соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертационная работа Мокина Егора Дмитриевича «Предиктивное фенотипирование в аспекте персонифицированной оценки эффективности программ лечения искусственным микроклиматом при респираторной патологии у лиц молодого возраста в условиях санатория» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация.

Заключение принято на заседании кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании: 25 человек.

Результаты голосования: «за» – 25 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол №9 от 12.03.2024 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН,
профессор кафедры спортивной медицины
и медицинской реабилитации
Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)



В.Г. Зилов