

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Лукши Александра Викторовича
«Эндотелиальные, молекулярно-генетические факторы,
уровень серосодержащих аминокислот и их производных
у детей с артериальной гипертензией»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.08 – педиатрия,
отрасли – медицинские науки

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

По поставленной цели, задачам, предмету, объекту и методам исследования представленная диссертационная работа Лукши А.В. на тему «Эндотелиальные, молекулярно-генетические факторы, уровень серосодержащих аминокислот и их производных у детей с артериальной гипертензией» соответствует отрасли – медицинские науки и паспорту специальности 14.01.08 – педиатрия.

Актуальность темы диссертации

Проблема артериальной гипертензии (АГ) в педиатрической практике в последние десятилетия становится более актуальной в связи с широкой распространенностью этого заболевания и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Учитывая мультифакторную природу артериальной гипертензии, изучение состояния эндотелия сосудистой стенки как ключевого звена в её развитии и определение биологически активных соединений, продуцируемых ним, имеет важное значение в донозологической диагностике данной патологии.

Помимо эндотелиальных маркеров, потенциальными кандидатами в качестве факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на современном этапе считаются серосодержащие аминокислоты. Исследования указывают, что нарушения в метаболизме серосодержащих аминокислот ассоциированы с системой регуляции артериального давления.

Большое внимание в практике современных научных исследований уделяют молекулярно-генетическим методам идентификации полиморфных участков генов, мутации в которых повышают риск развития заболевания. Учитывая полигенный характер предрасположенности к развитию АГ, научный интерес вызывают структурные полиморфизмы генов метаболизма оксида азота и фолатного цикла, которые ассоциированы с повышенным риском развития АГ.

Выявление автором прогностических критериев, позволяющих разработать новый метод прогнозирования риска развития АГ у детей с высоким нормальным артериальным давлением является перспективным направлением в ранней диагностике и своевременной профилактике АГ у детей.

Изложенные выше сведения определяют актуальность, научную новизну и практическую значимость диссертационного исследования Лукши А.В.

Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту

Диссертационное исследование Лукши А.В. соответствует перечню приоритетных направлений научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 годы, утвержденному постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 № 190; на 2021–2025 годы, утвержденному Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156.

Новизна полученных результатов и выносимых на защиту положений состоит в том, что:

- автором представлена характеристика нарушений сосудодвигательной функции эндотелия сосудов у детей с АГ, установлена взаимосвязь ее с уровнем эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), стабильных метаболитов оксида азота (NOx) и показателями СМАД;
- выявлены изменения в метаболизме серосодержащих аминокислот и их производных в плазме крови у детей с АГ, их ассоциация с показателем вазомоторной функции эндотелия сосудов и с риском развития АГ;
- впервые у детей с АГ установлены особенности распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов G894T и T786C гена NOS3, полиморфизмов C677T и A1298C гена MTHFR, доказана их связь с уровнем продуктов их экспрессии (eNOS, NOx), с уровнем гомоцистеина и с риском развития АГ.
- разработан метод прогнозирования риска развития артериальной гипертензии у детей с высоким нормальным артериальным давлением.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В исследовании четко сформулированы цель и задачи, для решения которых разработан дизайн работы. В исследовании участвовали 111 детей, из них: 81 пациент с повышенным артериальным давлением (51 – с АГ, 30 – с высоким нормальным артериальным давлением) и 30 условно здоровых детей, что является достаточным объемом клинического материала для получения достоверных выводов.

В работе применены современные методы инструментальной, лабораторной диагностики и молекулярно-генетического тестирования.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью программ «Statistica 10» и «RStudio» с версией языка «R» 4.2.

Сделанные диссертантом выводы и заключения логичны, в полном объеме подтверждены полученными результатами, объективны и отражены в научных положениях, выносимых на защиту.

Таким образом, диссертационное исследование Лукши А.В. можно считать завершенным научно-обоснованным квалификационным трудом.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная значимость выполненного исследования заключается в том, что автором продемонстрирована комплексная инструментально-лабораторная оценка вазомоторной функции эндотелия сосудов у детей с АГ, установлена ее взаимосвязь с маркерами метаболизма оксида азота и результатами суточного мониторирования артериального давления. Автором изучен уровень серосодержащих аминокислот и их производных в плазме крови у детей с АГ, их связь с вазомоторной функцией эндотелия сосудов и с риском развития АГ. Впервые определены особенности распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов G894T и T786C гена NOS3, полиморфизмов C677T и A1298C гена MTHFR, их ассоциация с маркерами метаболизма оксида азота, уровнем гомоцистеина и с риском развития АГ.

Практическая значимость работы заключается в том, что автором на основании комплексного определения клинико-anamnestических и лабораторных показателей разработан метод определения вероятности развития АГ у детей с высоким нормальным артериальным давлением. Полученные автором результаты исследования утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь в виде инструкции по применению «Метод определения вероятности развития эссенциальной [первичной] гипертензии у детей с повышенным кровяным давлением при отсутствии диагноза гипертензии» (регистрационный номер № 131-1122 от 21.02.2023) и внедрены в практическую деятельность учреждений здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница», «Детская центральная городская клиническая поликлиника г.Гродно», «Ошмянская центральная районная больница», «Островецкая центральная районная клиническая больница» и в учебный процесс учреждений образования «Гродненский государственный медицинский университет», «Белорусская медицинская академия последиplomного образования», что подтверждено 6 актами внедрения.

Экономическая и социальная значимость работы обусловлена повышением эффективности выявления детей группы высокого риска, что позволит своевременно проводить медицинскую профилактику и дифференцированную терапию.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По результатам диссертационного исследования опубликовано 35 печатных работ общим объемом 10,32 авторского листа: 10 статей общим объемом 7,02 авторского листа в рецензируемых научных изданиях (9 – в журналах, 1 – в сборнике научных статей), соответствующих требованиям пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, 13 статей и 11 тезисов докладов в сборниках материалах конференций и конгрессов общим объемом 3,16 авторского листа, 1 инструкция по применению.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа оформлена в соответствии с Инструкцией о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации, утвержденной постановлением ВАК Республики Беларусь 28.02.2014 № 3 (в редакции постановления ВАК Республики Беларусь 22.08.2022 № 5).

Диссертация изложена на 136 страницах компьютерного текста. Имеет традиционное строение, которое включает содержание, перечень сокращений и обозначений, введение, общую характеристику работы, аналитического обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, четырех глав с изложением собственных результатов исследования, заключения, списка использованных источников, списка публикаций соискателя ученой степени и приложений. Библиографический список включает 291 источник литературы (на русском языке – 81, на иностранном языке – 210), список публикаций соискателя ученой степени – 35 работ (34 страницы). Диссертационная работа иллюстрирована 18 рисунками (6 страниц), содержит 33 таблицы (8 страниц), включает 4 приложения (10 страниц).

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы и отражает основные результаты и положения диссертации, выносимые на защиту.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

В работе встречаются единичные стилистические неточности и опечатки, не влияющие на положительную оценку научной работы и не умаляют ее значимость.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую претендует диссертант

Представленные результаты диссертационного исследования, выводы и рекомендации по практическому использованию, число и качество публикаций, широкое внедрение результатов в практическое здравоохранение и в учебный процесс подтверждают, что научная квалификация Лукши Александра Викторовича соответствует ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия, отрасли – медицинские науки.

Заключение

Диссертационная работа Лукши А.В. «Эндотелиальные, молекулярно-генетические факторы, уровень серосодержащих аминокислот и их производных у детей с артериальной гипертензией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия, является завершенной научно-квалификационной работой, содержащая решение важных научных задач, имеющих существенное значение для педиатрии и соответствует требованиям пунктов 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 23.06.2023 № 180).

Ученая степень кандидата медицинских наук Лукше А.В. может быть присуждена за:

- определение взаимосвязи показателя вазомоторной функции эндотелия сосудов с маркерами метаболизма оксида азота и показателями суточного мониторирования артериального давления у детей с артериальной гипертензией.
- выявление нарушений в метаболизме серосодержащих аминокислот и их производных у детей с артериальной гипертензией; доказательство наличия взаимосвязи между их содержанием и показателем вазомоторной функции эндотелия сосудов и с риском развития артериальной гипертензии.
- установление ассоциации полиморфизмов G894T и T786C гена NOS3 со снижением уровней субстратов системы синтеза оксида азота (eNOS, NO_x), полиморфизмов C677T и A1298C гена MTHFR – с повышением уровня гомоцистеина, доказательство наличия связи полиморфных вариантов G894T гена NOS3, C677T и A1298C гена MTHFR с риском развития артериальной гипертензии.

- разработку метода прогнозирования риска развития артериальной гипертензии у детей с высоким нормальным артериальным давлением.

Выражаю согласие на размещение отзыва на официальном сайте учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» и в глобальной компьютерной сети Интернет.

Официальный оппонент

заведующий кафедрой
педиатрии с курсом ФПКиП
учреждения образования
«Гомельский государственный
медицинский университет»,
кандидат медицинских наук, доцент

А.И.Зарянкина

«13» мая 2024 г.

Подпись(и) А.И.Зарянкина
удостоверяю
Инспектор по кадрам В.И.Селезнева

