

УТВЕРЖДАЮ

Директор

государственного учреждения

«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

кандидат медицинских наук,

доцент

С.А. Васильев

«21» мая 2024 г.



ОТЗЫВ

оппонирующей организации

государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» на диссертацию Лукши Александра Викторовича «Эндотелиальные, молекулярно-генетические факторы, уровень серосодержащих аминокислот и их производных у детей с артериальной гипертензией», представленную в совет по защите диссертаций Д 03.17.03 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

В соответствии с пунктом 42 главы 6 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 23.06.2023 № 180), пп. 44-46 «Положения о совете по защите диссертаций», утвержденного Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.02.2005 № 19 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 19.08.2022 № 2), на основании решения совета по защите диссертаций Д 03.17.03 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» (далее – УО «ГрГМУ»), в соответствии с приказом директора государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (далее – РНПЦ «Мать и дитя») от 2 мая 2024 года № 223 проведено заседание Ученого совета РНПЦ «Мать и дитя» (протокол № 4 от 21 мая 2024 года) по обсуждению диссертации Лукши Александра Викторовича «Эндотелиальные, молекулярно-генетические факторы, уровень серосодержащих аминокислот и их производных у детей с артериальной гипертензией».

Заседание Ученого совета состоялось 21 мая 2024 года (начало – в 11.00) на базе РНПЦ «Мать и дитя» (г. Минск, ул. Орловская, дом 66, корпус 1).

На заседании присутствовало 35 человек, из них 2 доктора медицинских наук, 13 кандидатов медицинских наук.

На научном собрании представлен доклад Лукши А.В., содержащий основные результаты диссертационного исследования. Соискателю заданы вопросы, на которые получены исчерпывающие ответы.

Диссертация выполнена в УО «ГрГМУ» под руководством научного руководителя: доктора медицинских наук, профессора, профессора 1-й кафедры детских болезней УО «ГрГМУ» Максимовича Николая Андреевича.

В выступлении эксперта по диссертации, заведующего лабораторией проблем здоровья детей и подростков РНПЦ «Мать и дитя», доктора медицинских наук, профессора Девялтовской Маргариты Георгиевны, были изложены основные положения проекта отзыва оппонировавшей организации, в котором отражены следующие разделы.

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки со ссылкой на область исследования паспорта соответствующей специальности, утвержденного ВАК

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 теме, цели, задачам, методам исследования, содержанию и положениям, выносимым на защиту, соответствует специальности 14.01.08 – педиатрия, отрасли – медицинские науки.

Соискателем выполнен анализ данных, полученных в ходе обследования 111 детей в возрасте от 14 до 18 лет, из них: 81 пациент с повышенным артериальным давлением, которые были госпитализированы в учреждение здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница» в период с 2019 по 2022 год и 30 условно здоровых детей. В группу 1 вошли 51 пациент с артериальной гипертензией (АГ), в группу 2 – 30 детей с высоким нормальным артериальным давлением (ВНАД). Группа сравнения (группа 3) включала 30 условно здоровых детей из групп периодического диспансерного наблюдения.

Предметом исследования на первом этапе явились клиничко-анамнестические данные; данные анкетирования по выявлению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний; результаты неинвазивной функциональной пробы с реактивной гиперемией; результаты биохимического исследования крови; результаты иммунохроматографического анализа для качественного определения котинина в моче; результаты спектрофотометрического определения суммарной концентрации нитрат/нитритов в плазме крови; данные иммуноферментного анализа крови для определения активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS); результаты высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения серосодержащих аминокислот и их производных (метионин, гомоцистеин, цистеин, γ -глутамилцистеин, цистеинилглицин, глутатион, таурин); результаты генотипирования

однонуклеотидных полиморфизмов гена NOS3 (SNP rs 1799983, SNP rs 2070744) и гена MTHFR (SNP rs 1801131, SNP rs 1801133).

На втором этапе в группе 2 с целью установления числа детей, у которых ВНАД трансформировалось в АГ, проведено проспективное наблюдение в течение 1 года, на основании которого осуществлена разработка метода определения вероятности развития АГ у детей с ВНАД.

На основе полученных данных, был разработан и внедрен метод определения вероятности развития артериальной гипертензии у детей с высоким нормальным артериальным давлением (Se – 85,7%, Sp – 85,0%).

Таким образом, область диссертационного исследования, его цель и задачи, а также основные научные результаты и практические рекомендации, обоснованные автором, в полной мере соответствуют отрасли – медицинские науки, специальности 14.01.08 – педиатрия (пункт 5 «Внутренние болезни детей и подростков. Распространенность, этиология, патогенез, наследственные факторы, клиника, диагностика, лечение, профилактика, реабилитация» области исследований паспорта специальности, утвержденного приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23 апреля 2018 г. № 116), по которой работа представлена в совет по защите диссертаций Д 03.17.03 при УО «ГрГМУ».

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости

Тема диссертационной работы 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; перечню приоритетных направлений научных исследований Республики Беларусь на 2021–2025 годы, утвержденному Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156.

Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы 1-й кафедры детских болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» по теме: «Клинико-лабораторные, молекулярно-генетические и эндотелиальные прогностические признаки соматических заболеваний у детей на современном этапе» (№ государственной регистрации 20213635; срок выполнения: 01.09.2021–31.12.2025).

Совместно с научным руководителем определена тема научной работы, разработан дизайн исследования. Автором при консультативной помощи научного руководителя сформулированы цель и задачи, материалы и методы, объект и предмет исследования. Самостоятельно автором выполнен патентно-информационный поиск, проведены изучение и анализ отечественных и зарубежных литературных источников, разработана индивидуальная карта пациента и форма информированного согласия родителей (законных представителей) на участие в исследовании, проведена клиническая работа с пациентами. Автором выполнена выкопировка данных из медицинской

документации, сформированы группы пациентов, создана компьютерная база данных, осуществлена обработка полученных результатов с помощью методов статистического анализа. Автором самостоятельно проведено реовазографическое исследование с последующей интерпретацией полученных данных.

Клиническое обследование и динамическое наблюдение за пациентами осуществлено при участии сотрудников 5-го педиатрического отделения учреждения здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница». Совместно с сотрудниками научно-исследовательской лаборатории УО «ГрГМУ» проведено определение активности эндотелиальной синтазы оксида азота, суммарного содержания нитрат/нитритов, концентрации серосодержащих аминокислот и их производных в плазме крови, молекулярно-генетическое исследование. Основные биохимические исследования выполнены при участии сотрудников клинико-диагностической лаборатории учреждения здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница».

По материалам диссертационного исследования опубликовано 35 печатных работ общим объемом 10,32 авторского листа: 10 статей общим объемом 7,02 авторского листа в рецензируемых научных изданиях, соответствующих требованиям пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (9 – в журналах, 1 – в сборнике научных статей), 13 статей и 11 тезисов докладов в сборниках научных трудов и материалах конференций общим объемом 3,16 авторского листа, 1 инструкция по применению общим объемом 0,14 авторского листа.

Совместно с научным руководителем и сотрудниками УО «ГрГМУ» по теме диссертации разработана и утверждена 21.02.2023 г. Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению № 131-1122 «Метод определения вероятности развития эссенциальной [первичной] гипертензии у детей с повышенным кровяным давлением при отсутствии диагноза гипертензии».

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрической практики» (Гродно, 2019); XIII Конгрессе кардиологов Республики Казахстан с международным участием «Интегрированный подход в кардиологии: стратегия в современных реалиях» (Алматы, 2021); IX Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения молодых ученых в медицине-2022» (Гродно, 2022); IX Международном молодежном медицинском конгрессе, посвященном 125-летию юбилею ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 2022); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии» (Рязань, 2022); итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2022); итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2023); Республиканской научно-практической

конференции студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Туревского Абрама Аркадьевича (Гродно, 2023); 75-й юбилейной международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» (Витебск, 2023); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы общей и клинической биохимии-2023» (Гродно, 2023).

Личный вклад автора в представленной научной работе оценивается в 85%.

Конкретные научные результаты, их новизна и практическая значимость, за которые соискателю может быть присуждена ученая степень кандидата медицинских наук

Научные результаты и сформулированные на их основе положения, выносимые на защиту, являются достоверными и принципиально новыми, что подтверждается научными публикациями и выступлениями с докладами на республиканских научно-практических конференциях (Гродно, Витебск) и международных конференциях и конгрессах (Алматы, Санкт-Петербург, Рязань).

Автором выявлено патологическое снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, которая проявляется выраженными нарушениями вазомоторной функции эндотелия сосудов и ассоциирована с лабораторными маркерами метаболизма оксида азота и показателями суточного мониторирования артериального давления у детей с АГ.

Представлены новые данные об изменении уровней серосодержащих аминокислот и их производных в плазме крови у детей с АГ, которые коррелируют с показателем вазомоторной функции эндотелия сосудов.

Впервые доказана прогностическая значимость гомоцистеина и цистеинилглицина в плазме крови в оценке риска развития АГ.

Впервые у пациентов с АГ определены особенности распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов G894T и T786C гена NOS3, полиморфизмов C677T и A1298C гена MTHFR и изучена их связь с уровнем маркеров метаболизма оксида азота и гомоцистеина, установлена ассоциация генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов с риском развития АГ.

Разработан и внедрен в практическое здравоохранение метод определения вероятности развития артериальной гипертензии у детей с высоким нормальным артериальным давлением, основанный на определении лабораторных критериев (уровня стабильных метаболитов оксида азота, гомоцистеина, липопротеинов высокой плотности в плазме крови) и массы тела ребенка при рождении, что позволит более эффективно выявлять детей группы высокого риска, своевременно проводить медицинскую профилактику и дифференцированную терапию детей на основе определения персонифицированного риска развития АГ. Практические рекомендации представлены в виде инструкции по

применению «Метод определения вероятности развития эссенциальной [первичной] гипертензии у детей с повышенным кровяным давлением при отсутствии диагноза гипертензии» (регистрационный № 131-1122 от 21.02.2023) и внедрены в практическую деятельность организаций 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 последипломного образования», что подтверждено 6 актами о внедрении.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени кандидата медицинских наук

Диссертация Лукши А.В. «Эндотелиальные, молекулярно-генетические факторы, уровень серосодержащих аминокислот и их производных у детей с артериальной гипертензией», является завершённой, самостоятельно выполненной квалификационной работой, которая имеет существенное значение для соответствующей отрасли знаний (14.01.08 – педиатрия). Диссертация содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, свидетельствующие о личном вкладе автора диссертации в науку: на основании оценки клиничко-анамнестических данных и лабораторных прогностических маркеров разработан и внедрен «Метод определения вероятности развития эссенциальной [первичной] гипертензии у детей с повышенным кровяным давлением при отсутствии диагноза гипертензии». Диссертационное исследование Лукши А.В. соответствует требованиям, предъявляемым Высшей аттестационной комиссией Республики Беларусь к кандидатским диссертациям.

Результаты диссертационного исследования, полученные соискателем, соответствуют перечню приоритетных направлений научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 годы, утверждённому постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 № 190; на 2021–2025 годы, утверждённому Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156, и являются принципиально новыми, что подтверждается выступлениями на республиканских научно-практических конференциях (Гродно, Витебск) и международных конференциях и конгрессах (Алматы, Санкт-Петербург, Рязань) и ссылками на статьи в рецензируемых научных изданиях.

Доклад соискателя и уровень ответов на поставленные вопросы, свидетельствуют о его научной зрелости, умении обосновывать выводы и положения, выносимые на защиту. Четко сформулированная цель и задачи диссертации, воспроизводимость и комплексный характер проведенных исследований, анализ с применением современных статистических методов, корректная интерпретация полученных научных результатов, внедрение в

практическое здравоохранение нового метода прогнозирования, разработанного на основе результатов диссертации, достаточная опубликованность в научных изданиях, свидетельствуют о высокой научной квалификации Лукши А.В. и его соответствии ученой степени кандидата медицинских наук.

Рекомендации по практическому использованию результатов диссертации

Практическая значимость заключается в том, что автором разработан метод определения вероятности развития артериальной гипертензии у детей с высоким нормальным артериальным давлением, возможность расчета которого реализована посредством QR-кода на онлайн-калькулятор, который размещен в открытом доступе на веб-сайте УО «ГрГМУ».

Для оценки риска развития артериальной гипертензии у детей с высоким нормальным артериальным давлением рекомендуется использовать предложенную модель, основанную на определении уровня стабильных метаболитов оксида азота, концентрации гомоцистеина, содержания липопротеинов высокой плотности в плазме крови и массы тела пациента при рождении, что позволит выявить детей группы высокого риска, своевременно проводить медицинскую профилактику и дифференцированную терапию на основе определения персонифицированного риска развития АГ.

При отнесении испытуемого к группе высокого риска – дальнейшее обследование и лечение рекомендуется проводить согласно отраслевым стандартам обследования и лечения детей с кардиоревматологической патологией в амбулаторно-поликлинических условиях (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.09.2003 № 156), к группе низкого риска – мероприятия медицинской профилактики рекомендуется проводить согласно Инструкции о порядке проведения диспансеризации взрослого и детского населения Республики Беларусь (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.08.2023 № 125).

Имеется 6 актов о внедрении результатов диссертации в работу организаций здравоохранения и учреждений образования.

Замечания по диссертации

По ходу проведения экспертизы диссертации возникло несколько замечаний, которые носят рекомендательный характер:

1. При описании инструментальных методов исследования излишне подробно изложена методика проведения электрокардиографии, которая в контексте диссертационной работы не имеет значимой смысловой нагрузки.

2. Показатели, представленные в таблице 2.7 на страницах 53-54, легче воспринимались бы при их графическом изображении или в виде диаграмм.

Отмеченные замечания не носят принципиальный характер и не снижают научную новизну и высокую практическую значимость работы.

Заключение

На основании вышеизложенного можно сделать заключение о том, что диссертация 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, по актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов представляет собой самостоятельно выполненную завершенную квалификационную работу.

Диссертация содержит новые научно обоснованные результаты, имеет прогнозируемый социально-экономический эффект, вносит существенный вклад в практическое здравоохранение и соответствует требованиям пунктов 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 23.06.2023 № 180).

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия может быть присуждена Лукше Александру Викторовичу за совокупность научных результатов, включающих:

- разработку нового метода прогнозирования риска развития артериальной гипертензии у детей с высоким нормальным артериальным давлением;
- определение взаимосвязи снижения показателя вазомоторной функции эндотелия сосудов с уровнем маркеров системы синтеза оксида азота и показателями суточного мониторинга артериального давления у детей с АГ;
- выявление изменений уровня серосодержащих аминокислот и их метаболитов в плазме крови у детей с АГ, установление взаимосвязи их содержания со степенью выраженности эндотелий-зависимой вазодилатации и риском развития АГ у детей;
- установление особенностей распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов G894T и T786C гена NOS3, полиморфизмов C677T и A1298C гена MTHFR у детей с АГ;
- определение взаимосвязи полиморфных вариантов G894T и T786C гена NOS3 с продуктами их экспрессии (eNOS, NOx), полиморфизмов C677T и A1298C гена MTHFR с уровнем гомоцистеина и доказательство наличия связи полиморфизмов G894T гена NOS3, C677T и A1298C гена MTHFR с риском развития АГ у детей.

Отзыв на диссертационную работу Лукши А.В. «Эндотелиальные, молекулярно-генетические факторы, уровень серосодержащих аминокислот и их производных у детей с артериальной гипертензией» составлен по результатам обсуждения устного доклада соискателя и проекта отзыва, подготовленного экспертом, и обсужден на заседании Ученого совета РНПЦ «Мать и дитя» 21 мая 2024 года, протокол № 4, согласно приказу директора от 2 мая 2024 года № 223.

На заседании присутствовало: докторов медицинских наук – 2, кандидатов медицинских наук – 13, сотрудников без ученой степени – 20.

В голосовании принимали участие члены научного собрания, имеющие ученую степень: доктора медицинских наук – 2, кандидаты медицинских наук – 13.

Итоги голосования: за – 15, против – нет, воздержались – нет.

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

Председатель научного собрания,
директор РНПЦ «Мать и дитя»,
к.м.н., доцент

С.А. Васильев

Эксперт оппонировающей организации,
заведующий лабораторией проблем здоровья
детей и подростков РНПЦ «Мать и дитя»,
д.м.н., профессор

М.Г. Девялтовская

Секретарь научного собрания,
ученый секретарь РНПЦ «Мать и дитя»,
к.м.н., доцент

Л.А. Горбач

Подписи С.А. Васильева, М.Г. Девялтовской, Л.А. Горбач заверяю



«21» мая 2024 года