

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой пропедевтики детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» Строгого Владимира Владимировича на диссертационную работу Лукши Александра Викторовича «Эндотелиальные, молекулярно-генетические факторы, уровень серосодержащих аминокислот и их производных у детей с артериальной гипертензией», представленной 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, отрасли – медицинские науки

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

Диссертационное исследование Лукши Александра Викторовича «Эндотелиальные, молекулярно-генетические факторы, уровень серосодержащих аминокислот и их производных у детей с артериальной гипертензией» посвящено прогнозированию риска развития артериальной гипертензии у детей с высоким нормальным артериальным давлением и по поставленной цели, задачам, объекту, предмету и методам исследования соответствует отрасли – медицинские науки, специальности 14.01.08 – педиатрия.

Актуальность темы диссертации

Артериальная гипертензия (АГ) у детей в настоящее время не утратила своей актуальности, несмотря на кажущуюся изученность проблемы, и занимает одно из приоритетных положений в современной кардиологии. В последние десятилетия на фоне чрезвычайно высокой распространенности АГ среди взрослого населения (по данным общенационального эпидемиологического исследования STEPS 2020 она составляет 30,8%) прослеживается устойчивая тенденция к увеличению доли лиц молодого возраста в структуре АГ. Результаты проведенных популяционных исследований показывают, что распространенность АГ среди детей и подростков Европейского региона ВОЗ колеблется от 2,2 до 22,0%, при этом эссенциальная [первичная] АГ – наиболее преобладающая форма, начиная с пубертатного периода жизни.

Полиэтиологичность АГ и полиморфизм ее клинических проявлений связан с многообразием патогенетических механизмов, вовлекаемых в процесс возникновения и дальнейшего становления. Исследования последних лет убедительно показали важную и самостоятельную роль эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из системных «органов-мишеней» при АГ является эндотелий сосудов. Научные публикации по оценке состояния эндотелия связаны именно с изучением его вазомоторной функции, которая выступает иницирующим фактором в развитии эндотелиальной дисфункции – главного патогенетического механизма формирования АГ и ее осложнений.

Растущий интерес в настоящее время отмечается к изучению метаболизма серосодержащих аминокислот и их производных в развитии АГ. Доказано, что серосодержащая аминокислота – гомоцистеин, способна оказывать повреждающее действие на сосудистый эндотелий, выступая независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время работы, посвященные изучению родственных серосодержащих соединений у детей при АГ, в доступной литературе единичны.

В настоящее время во всем мире проводятся генетические исследования, посвященные поиску и анализу генетических мутаций, повышающих риск развития заболевания. Большое количество исследований подтверждают данные о том, что именно точечные мутации – однонуклеотидные полиморфизмы, способны вносить вклад в предрасположенность к АГ. Однако, отсутствие единого представления об ассоциации молекулярно-генетических полиморфизмов системы синтеза оксида азота и генов фолатного цикла с риском развития АГ у детей обуславливает актуальность и перспективность проводимого автором исследования.

Поиск новых прогностических маркеров, позволяющих прогнозировать риск развития АГ в детском возрасте, является актуальной проблемой не только в научном плане, но и в практическом, а результаты генетического тестирования лежат в основе персонализации и превентивности исследуемой проблемы.

Все вышесказанное определяет актуальность диссертационного исследования и соответствует приоритетному направлению фундаментальных и прикладных научных исследований – сохранению здоровья матери и ребенка.

Степень новизны результатов, полученных в 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.

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» (государственная регистрация №20213635; срок выполнения: 01.09.2021–31.12.2025).

Проведенное исследование имеет несомненную научную новизну, так как автором:

– установлены особенности нарушений вазомоторной функции эндотелия сосудов у детей с АГ во взаимосвязи показателя вазомоторной функции эндотелия с уровнем субстратов системы синтеза оксида азота и результатами суточного мониторирования артериального давления;

– представлены новые данные об изменениях уровня серосодержащих аминокислот и их производных в плазме крови у детей с АГ, а также установлена их взаимосвязь с показателем вазомоторной функции эндотелия сосудов, при этом доказана прогностическая значимость гомоцистеина и цистеинилглицина 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 во взаимосвязи с уровнем маркеров метаболизма оксида азота и гомоцистеина, а также установлена ассоциация генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов с риском развития АГ;

– разработан метод определения вероятности риска развития АГ у детей с высоким нормальным артериальным давлением, основанный на определении массы тела ребенка при рождении и ряда лабораторных критериев (уровня стабильных метаболитов оксида азота, содержания гомоцистеина, липопротеинов высокой плотности в плазме крови), который в последующем внедрен в практическое здравоохранение.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором четко сформулированы цели и задачи исследования, для решения которых логично подобран дизайн исследования. Для достижения поставленной цели и решения сформулированных задач проведено комплексное клиническое, лабораторно-инструментальное обследование 111 детей в возрасте от 14 до 18 лет, из них: 81 пациент с повышенным артериальным давлением (группа 1 (n=51) – дети с АГ, группа 2 (n=30) – дети с высоким нормальным артериальным давлением) и 30 условно здоровых детей из групп периодического диспансерного наблюдения. Далее, с целью установления количества детей, у которых высокое нормальное артериальное давление трансформировалось в АГ, автором проведено проспективное наблюдение за группой детей с высоким нормальным артериальным давлением в течение 1 года, на основании которого осуществлялась разработка метода определения вероятности развития АГ у детей с высоким нормальным артериальным давлением.

В диссертационной работе Лукши А.В. использован широкий спектр современных методов инструментальной (ЭКГ, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления, функциональная проба с реактивной гиперемией), лабораторной диагностики (исследование эндотелиальной синтазы оксида азота, стабильных метаболитов оксида азота, серосодержащих аминокислоты и их производных) и молекулярно-генетического анализа (полиморфизмы G894T и T786C гена NOS3, полиморфизмы C677T и A1298C гена MTHFR).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ «Statistica 10» (StatSoft Inc.) и «RStudio» с версией языка «R» 4.2.

Математический анализ проведен с использованием современных методов статистической обработки.

Выводы соответствуют поставленной цели и решаемым задачам, положения, выносимые на защиту и рекомендации по практическому использованию результатов исследования обоснованы, обладают высокой степенью доказательности и логично вытекают из полученных результатов исследования. Достоверность их не вызывает сомнения, так как они сделаны на основе применения адекватной методологии и анализа достаточного количества материалов, статистическая обработка которых проведена на современном уровне с использованием разнообразных высокоинформативных методов.

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

Научная значимость работы определяется актуальностью и новизной рассматриваемых положений, которые расширяют и углубляют знания по проблеме прогнозирования АГ в детском возрасте. Согласно современным представлениям трудности прогнозирования данного заболевания у детей заключаются в сложности их клинико-лабораторных и инструментальных проявлений, многовариантности генетической составляющей. Все это указывает на необходимость комплексного подхода в диагностике и процессе прогнозирования заболевания.

Обращает на себя внимание выбранный в начале соискателем статистический подход для определения прогностических маркеров дальнейшего развития АГ. Установленные соискателем маркеры прогнозирования указывают на необходимость проведения организационных мероприятий, направленных на эффективное выявление и своевременное лечение данной группы пациентов.

Диссертантом на основании комплексного подхода с применением клинико-anamnestического, инструментального, лабораторного и генетического методов исследования разработан новый метод прогнозирования риска развития АГ у детей с высоким нормальным артериальным давлением. Гипертензия нередко имеет в основе наследственный характер. В связи с этим представлением особое внимание в работе было уделено генетическому анализу полиморфным локусам генов. Следует отметить, что некоторые результаты исследования получены впервые в Республике Беларусь, такие как: изучение особенностей распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов G894T и T786C гена NOS3, полиморфизмов C677T и A1298C гена MTHFR у детей с АГ. Необходимо отметить новаторство соискателя в комплексном определении уровней серосодержащих аминокислот и их производных в плазме крови у детей с АГ и их изучение прогностической значимости в оценке риска развития АГ у детей, так как в зарубежной и отечественной литературе не представлено сведений об этих лабораторных показателях в педиатрической практике, что, несомненно, является актуальным.

Научная новизна полученных результатов гармонично сочетается с практической значимостью рекомендаций по их применению. Автором

разработана и утверждена 21.02.2023 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».

Предложенный метод показал высокую точность, чувствительность и специфичность, легко воспроизводим в клинической практике и может быть использован в амбулаторно-поликлинических и стационарных организациях здравоохранения, в том числе, в онлайн-режиме с помощью приложения QR-code, что подтверждено 4 актами внедрения 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 2 актами внедрения в учебный процесс учреждений образования «Гродненский государственный медицинский университет», «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Проведенное изучение прогностических факторов развития АГ у детей позволяет сопоставить полученные результаты с общемировыми данными и определить пути улучшения оказания медицинской помощи и профилактики развития осложнений при этой патологии. Предложенный соискателем путь прогнозирования развития детской АГ дает возможность улучшить результаты терапии, сохранить длительность нормального функционирования сердечно-сосудистой и других систем организма за счет снижения частоты различных осложнений.

Экономическая и социальная значимость полученных результатов заключается во внедрении в практическое здравоохранение предложенного диссертантом нового метода определения вероятности развития эссенциальной [первичной] гипертензии у детей с повышенным кровяным давлением при отсутствии диагноза гипертензии, что позволит улучшить диагностический процесс АГ у детей и при своевременной и адекватной терапии повысит качество жизни данной категории пациентов, уменьшит риск развития сердечно-сосудистых осложнений, что сохранит качество жизни, физическую и социальную активность детей до перехода их во взрослую жизнь.

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 – единолично), 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 научных трудов и материалах конференций

общим объемом 3,16 авторского листа, 1 инструкция по применению общим объемом 0,14 авторского листа.

Результаты диссертации неоднократно докладывались на республиканских и международных научно-практических конференциях, конгрессах, что подтверждено 10 программами участия.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Оформление рукописи диссертации и автореферата соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь, изложенным в Инструкции о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации, утвержденной Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 28.02.2014 № 3 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.08.2022 № 5).

Диссертация изложена на русском языке, состоит из содержания, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, четырех глав с изложением собственных результатов исследования, заключения, библиографического списка, включающего 291 источник литературы (81 – на русском языке, 210 – на иностранном языке), списка публикаций соискателя ученой степени и приложений, включающих инструкцию по применению, 6 актов внедрения результатов исследования в практическое здравоохранение и учебный процесс, анкету по выявлению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Диссертационная работа иллюстрирована 18 рисунками, содержит 33 таблицы, включает 4 приложения. Полный объем диссертации – 136 страниц компьютерного текста.

Автореферат диссертации по основным показателям информативности соответствует общей характеристике работы, включая цель, задачи исследования, положения, выносимые на защиту, личный вклад соискателя, апробацию и опубликованность результатов, а также фактологическому их описанию, выводам, рекомендациям по практическому использованию результатов, списку работ, опубликованных по теме диссертации.

Существенных замечаний по оформлению диссертации и автореферата нет.

Соответствие научной квалификации ученой степени, на которую претендует диссертант

Диссертационное исследование Лукши А.В. «Эндотелиальные, молекулярно-генетические факторы, уровень серосодержащих аминокислот и их производных у детей с артериальной гипертензией» является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методологическом уровне, содержащая решение важных научных задач, имеющих практическое значение для педиатрии и соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Представленные результаты диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации, изложенные и оформленные в виде инструкции по применению, список научных работ по теме диссертации, участие в научно-практических конференциях и конгрессах, владение современными методами исследования и статистической обработки данных, внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение и учебный процесс подтверждают, что научная квалификация Лукши Александра Викторовича соответствует ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия, отрасли – медицинские науки.

Замечания по диссертации

Диссертационное исследование отличает целостность и законченность. При ознакомлении с работой не было выявлено серьезных недостатков, которые бы затрагивали принципиальные аспекты, касающиеся ее содержания.

В работе встречаются единичные стилистические неточности и опечатки, которые носят больше рекомендательный характер и не снижают общее хорошее впечатление от работы:

1. В диссертации имеются текстовые дублирования информации, представленной на рисунках и в таблицах (рисунки 2.4, 3.1, таблица 3.1).
2. Подробно описаны инструментальные методы исследования (ЭКГ, ЭхоКГ), результаты которых не легли в основу выводов работы.
3. В единичных случаях имеются опечатки технического характера.

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, представляет собой завершённую самостоятельную квалификационную научную работу, выполненную на высоком методологическом уровне, которая решает одну из важных для клинической медицины задач – улучшение качества ранней диагностики артериальной гипертензии у детей 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 может быть присуждена Лукше А.В. по специальности 14.01.08 – педиатрия за:

- определение взаимосвязи патологического снижения вазомоторной функции эндотелия сосудов с уровнем компонентов системы синтеза оксида азота и показателями суточного мониторирования артериального давления у детей с АГ;

- получение новых данных об изменении уровней серосодержащих аминокислот и их производных в плазме крови у детей с АГ, установление взаимосвязи их содержания со степенью выраженности эндотелий-зависимой вазодилатации, а также доказательство прогностической значимости гомоцистеина и цистеинилглицина в оценке риска развития АГ;
- определение особенностей распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов G894T и T786C гена NOS3, полиморфизмов C677T и A1298C гена MTHFR у детей с АГ;
- установление ассоциации аллели T полиморфного варианта G894T, генотипа TC и аллели C полиморфизма T786C гена NOS3 со снижением экспрессии субстратов синтеза оксида азота у детей с АГ; генотипа TT полиморфизма C677T и генотипа AC полиморфизма A1298C гена MTHFR с более высоким уровнем гомоцистеина в плазме крови;
- доказательство носительства патологического генотипа TT полиморфизма G894T гена NOS3, доминантного варианта модели CC против CT/TT полиморфизма C677T и генотипа CC полиморфного варианта A1298C гена MTHFR с повышенным риском развития АГ у детей;
- разработку и внедрение нового метода прогнозирования риска развития АГ у детей с высоким нормальным артериальным давлением, что позволяет более эффективно выявлять детей группы высокого риска, своевременно проводить медицинскую профилактику и дифференцированную терапию детей на основе определения персонифицированного риска развития АГ.

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

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой
пропедевтики детских болезней
учреждения образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»

16.05.2024

В.В.Строгий

Согласен
удостоверен

Формачёнок М.А