

## ОТЗЫВ

оппонента доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного деятеля науки РФ, Заслуженного врача РФ Вялковой Альбины Александровны на диссертацию Башировой Зили Рамилевны на тему «Клинико-прогностическое значение матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и синдромом Альпорта», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

### Актуальность темы диссертации

Диссертационное исследование З.Р. Башировой «Клинико-прогностическое значение матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и синдромом Альпорта» посвящено определению клинико-прогностического значения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек (АДПБП) и синдромом Альпорта, что представляется актуальным и значимым для разработки новых методов лечения и замедления развития хронической болезни почек (ХБП) для пролонгирования додиализного этапа течения аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдрома Альпорта у детей.

Актуальность данного диссертационного исследования обусловлена ограниченными научными данными об особенностях изменения системы протеолиза, ее клинико-прогностическом значении при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдроме Альпорта.

Прогрессирующие заболевания с развитием фиброза жизненно важных органов занимают 45% случаев смертей в развитых странах. В структуре патологии с высокой смертностью хроническая болезнь почек поражает около 10% мирового населения. Ограничение доступности заместительной почечной терапии - диализа, трансплантации почек приводит к прогрессированию ХБП до терминальной стадии являющийся фатальной [Mutsaers H.A. et al., 2016].

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек и синдром Альпорта в популяции – редкие заболевания, но наиболее часто встречающиеся в структуре наследственно обусловленных заболеваний почек с прогрессирующим течением.

У 9,3% пациентов с ХБП установлен генетический диагноз нефропатий, из которых синдром Альпорта и АДПБП являются наиболее распространенными моногенными причинами ХБП. Мутации *COL4A3*, *COL4A4* и *COL4A5* составляли 30% пациентов с генетической причиной ХБП, а *PKD1* и *PKD2* – 31% [Groopman E.E., 2019].

Прогрессирование заболеваний почек на морфологическом уровне характеризуется развитием нефро- и артериосклероза. Формирование клинико-лабораторных признаков прогрессирования нефропатий: артериальной гипертензии, протеинурии, снижения скорости клубочковой фильтрации, можно отсрочить во времени, в связи с чем поиск маркеров прогрессирования ХБП на ранних стадиях заболевания является перспективным не только для прогнозирования течения нефропатий, но и своевременного назначения новых патогенетически обоснованных методов терапии, что позволит замедлить прогрессирование болезни и пролонгировать додиализный этап и является актуальной задачей современной нефрологии.

Прогрессирование ХБП независимо от этиологии, в том числе при АДПБП и синдроме Альпорта, определяется развитием тубуло-интерстициального фиброза (ТИФ) [Козловская Л.В., 2005; Eddy A.A. et al., 2004; Liu B.C., 2018; Oliveira E.A., 2018; Yamanouchi M., 2019; Bagnasco S.M., 2019; Safirstein R., 2021]. Известно, что в основе формирования ТИФ лежит дисбаланс между синтезом и деградацией (протеолизом) компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Главную роль в процессах расщепления компонентов ЭЦМ играют матриксные металлопротеиназы, протеолитическая активность которых регулируется системой ингибиторов,

включающих тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) и ингибитор активатора плазминогена I типа (ПАИ-I) [Eddy A.A. et al., 2006; Pakshir P., 2018; Flevaris P., 2017; Rabieian R., 2018].

В связи с этим нарушение системы протеолиза приводит к развитию нефросклероза. Вместе с тем, данных об особенностях изменения системы протеолиза, ее клинико-прогностическом значении при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдроме Альпорта в современной литературе недостаточно, что обуславливает актуальность данного исследования.

В результате выполненной диссертационной работы Башировой Зили Рамилевны «Клинико-прогностическое значение матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и синдромом Альпорта», установлено клиническое и прогностическое значение показателей уровня матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдроме Альпорта для разработки ранних критериев их прогрессирования, что имеет высокую научную и практическую значимость.

#### **Новизна и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций**

Диссертантом впервые установлено, что тяжесть артериальной гипертензии, увеличение суммарного объема почек, снижение индекса интегрального захвата у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек коррелируют с выраженностью дисбаланса в системе протеолиза, прежде всего, за счет повышенного уровня ингибиторов матриксных металлопротеиназ (тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа и ингибитора активатора плазминогена 1 типа) в сыворотке крови и моче.

Доказано, что прогностически неблагоприятными маркерами прогрессирования аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек

являются высокий сывороточный и мочевого уровни активности ингибитора активатора плазминогена 1 типа, высокий мочевого уровень тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1 типа и низкий коэффициент матричной металлопротеиназы 2 типа к тканевому ингибитору матричных металлопротеиназ 2 типа в сыворотке крови.

Установлено, что чем тяжелее артериальная гипертензия, развитие протеинурии нефротического уровня у детей с синдромом Альпорта, тем более выражен дисбаланс в системе протеолиза, прежде всего, за счет сниженного уровня матричной металлопротеиназы 9 типа в крови и моче и повышенного уровня ингибиторов матричных металлопротеиназ – ингибитора активатора плазминогена 1 типа и тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1 типа в моче. Не выявлено связи факторов протеолиза в крови и моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от наличия сенсоневральной тугоухости.

Башировой З.Р. впервые доказано, что маркерами прогрессирующего течения синдрома Альпорта являются низкий уровень матричной металлопротеиназы 9 типа и высокий – тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1 типа в сыворотке крови и в моче.

Разработаны научно обоснованные математические прогностические модели для выявления больных с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и синдромом Альпорта с высоким риском прогрессирования.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на достаточном количестве анализируемого материала при использовании современных и информативных методов исследования, глубоком анализе клиничко-

параклинических данных и современной статистической обработке результатов исследования.

Исследование проведено на достаточном количестве клинического материала: в исследование включено 84 ребенка в возрасте от 2 до 17 лет, из них основную группу составили 72 ребенка с моногенными заболеваниями почек, которые соответствовали критериям включения и исключения: 40 детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек (23 мальчика и 17 девочек, на момент включения медиана возраста составляла 11,8 лет (6,0–15,0); и 32 ребенка с синдромом Альпорта (15 мальчиков и 17 девочек, на момент включения медиана возраста – 10,5 лет (7,5–15,0)); контрольную группу составили 12 детей без почечной патологии (7 мальчиков и 5 девочек, в возрасте 12 лет (7–13)). Средняя продолжительность наблюдения детей с АДПП составила 4,0 года (3,05–5,0), с синдромом Альпорта – 5,5 лет (3,5–6,5).

Математическая обработка полученных результатов проводилась с использованием современных зарегистрированных компьютерных программ.

Методы исследования отвечают принятым нормативным документам, что позволило автору обосновать положения, выносимые на защиту, и сделать обоснованные выводы.

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации полностью базируются на результатах исследования.

Научные положения, выводы, практические рекомендации обоснованы, методы исследования и статистическая обработка результатов современны, адекватны поставленным задачам.

В работе З.Р. Башировой использованы современные статистические методы обработки полученных данных с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation) и GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, США).

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций рассматриваемой диссертации обусловлена использованием современных комплексных клинико-параклинических исследований и математических методов, позволяющих признать результаты исследования достаточно высоко достоверными, соответствующими современным требованиям ВАК РФ.

### **Значимость полученных автором результатов для науки и практики**

Автором установлена возможность прогнозирования неблагоприятного течения аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек у детей при выявлении высокого сывороточного и мочевого уровней активности ингибитора активатора плазминогена 1 типа, высокого мочевого уровня тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа и низкого коэффициента матриксной металлопротеиназы 2 типа к тканевому ингибитору матриксных металлопротеиназ 2 типа в сыворотке крови. Обосновано включение в обследование пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и синдромом Альпорта комплекса показателей сывороточного и мочевого уровней матриксной металлопротеиназы 9 типа, ингибитора активатора плазминогена 1 типа и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа для прогнозирования тяжести артериальной гипертензии. Доказана целесообразность определения тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа в моче для прогнозирования развития протеинурии нефротического уровня у детей с синдромом Альпорта. При аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдроме Альпорта предложено использовать разработанные математические прогностические модели для выявления пациентов с высоким риском быстрого прогрессирования заболевания.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Основные положения, изложенные в диссертационной работе, внедрены в практическую деятельность работы отделения нефрологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З. А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы» (г. Москва) с 2022 г., акт внедрения от 15.04.2022 г., и отдела наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой обособленного структурного подразделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) с 2022 г., акт внедрения от 13.04.2022 г.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации**

Диссертационная работа З.Р. Башировой является законченной научно-квалификационной работой, написана в традиционном для научных работ стиле, структурирована, изложена на 234 страницах печатного текста на русском языке, состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы, материалы и методы, собственные исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложение. Диссертация иллюстрирована 109 таблицами и 32 рисунками. Список литературы содержит 248 работ, включая 30 отечественных и 218 иностранных источников.

Научный труд оформлен с соблюдением всех требований к диссертационным работам, выполнен по традиционному плану.

Во введении представлено современное состояние проблемы и обоснована актуальность исследования, сформулированы цель и задачи, научная новизна.

В главе I «Обзор литературы» включен анализ современных научных данных по изучаемой теме, подробно изложена роль системы матричных металлопротеиназ/тканевых ингибиторов матричных металлопротеиназ в физиологических условиях и при прогрессировании ХБП, АДПБП, синдроме Альпорта. В главе II «Материалы и методы исследования» описаны клинические и специальные методы исследования, что свидетельствует о высоком научно-методическом уровне проведенного исследования. В главе III представлены результаты определения уровня матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей с АДПБП в зависимости от гендерных различий, отягощенности наследственного анамнеза, от выраженности клинических проявлений, уровня артериального давления. Определено прогностическое значение определения матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей с АДПБП; прогностические критерии неблагоприятного течения заболевания у детей с АДПБП. В главе IV представлено клиническое и прогностическое значение матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей с синдромом Альпорта.

По результатам проведенного исследования установлены факторы неблагоприятного течения АДПБП и синдрома Альпорта. Научно обоснована необходимость исследования показателей системы протеолиза в сыворотке крови и моче у детей с АДПБП и синдромом Альпорта для раннего прогнозирования характера течения заболевания почек. Предложенные математические модели для выявления пациентов высокого риска по прогрессированию заболевания позволят использовать их для оценки факторов риска прогрессирования нефропатий, раннему определению неинвазивных маркеров фиброза почечной ткани и критериев



эффективности нефропротективной терапии.

Выводы соответствуют цели, задачам и результатам проведенного исследования. Практические рекомендации даны в полном объеме, что позволяет принять их к исполнению в медицинских организациях любого уровня.

### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

По результатам исследования опубликовано десять печатных работ, две из которых – в изданиях из перечня рецензируемых научных журналов ВАК Минобрнауки РФ.

Диссертация изложена в соответствии с пунктом 14 Положения о порядке присуждения ученых степеней и содержит ссылки на авторов и источники заимствования. В соответствии с п. 14 Положения представлено заключение «Экспертно-аналитического центра РАН» № 180422-1 18.04.2022, проверка по программе «Антиплагиат» составила 88,20% оригинального текста.

Опубликованные работы в полной мере отражают основные положения диссертационного исследования.

По содержанию диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Актуальность, научная новизна, достоверность полученных результатов, обоснованность выводов, теоретическая и практическая значимость полностью нашли отражение в автореферате и соответствуют содержанию диссертации.

Автореферат полностью соответствует требованиям к оформлению автореферата, отражает основные результаты, выводы и положения

диссертации, включает список опубликованных автором печатных работ. Замечаний по автореферату нет.

В тексте диссертации и автореферата имеются отдельные стилистические погрешности, которые не снижают научно-практическую ценность диссертации.

**При оппонировании диссертации возникли вопросы:**

- 1) Клинико-патогенетическое обоснование необходимости проведения данного исследования в двух группах детей: пациентов с АДПБП и синдромом Альпорта?
- 2) У пациентов с АДПБП назовите показания и информативность определения **комплекса** параметров матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче (сывороточного уровня активности ингибитора активатора плазминогена 1 типа, коэффициента матриксной металлопротеиназы 2 типа к тканевому ингибитору матриксных металлопротеиназ 2 типа в сыворотке крови и суммарного объема почек, скорректированного на стандартную поверхность тела)?

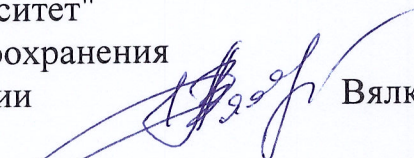
**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

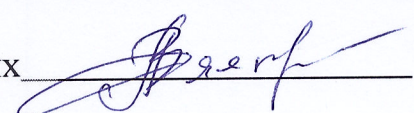
Диссертационная работа Башировой Зили Рамилевны на тему «Клинико-прогностическое значение матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и синдромом Альпорта», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи по установлению клинического и прогностического значения показателей уровня матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдроме Альпорта для разработки ранних критериев их прогрессирования, имеющей существенное значение для педиатрии, нефрологии. По актуальности, научной новизне,

практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Башировой Зили Рамилевны на тему «Клинико-прогностическое значение матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и синдромом Альпорта», соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ № 426 от 20.03.2021г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Баширова Зили Рамилевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21.Педиатрия.

### Оппонент

Доктор медицинских наук (научная специальность 14.01.08 - Педиатрия), профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Оренбургский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

 Вялкова Альбина Александровна

Согласна на обработку персональных данных 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Адрес: 460000, Российская Федерация, Оренбургская область, г. Оренбург, ул.Советская/ул. М.Горького/пер. Дмитриевский, 6/45/7.

Контактный телефон: (3532) 50-06-06 (доб.601); факс: 50-06-20

E-mail: [orgma@esoo.ru](mailto:orgma@esoo.ru)

Сайт: <https://www.orgma.ru/>

16.01.2023

Подпись А.А. Вялковой заверяю:  
Ученый секретарь ученого совета  
ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России,  
доктор биологических наук, профессор

 Г.Н. СОЛОВЫХ

Личную подпись

заверяю

16.01.2023

г. начальник отдела кадров