

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.3.054.01

на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 15 февраля 2023 г., № 1

О присуждении Башировой Зиле Рамилевне, гражданке Российской Федерации ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация на тему: **«Клинико-прогностическое значение матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и синдромом Альпорта»** по специальности: 3.1.21. Педиатрия принята к защите 13 декабря 2022г., протокол № 8-б диссертационным советом 21.3.054.01 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, № 561/нк от 03.06.2021г.

Соискатель Баширова Зилия Рамилевна, 1985 года рождения, в 2008 году окончила Казанский государственный медицинский университет.

Баширова З.Р. работает – научным сотрудником отдела наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М. С. Игнатовой ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Академика Ю.Е.Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России с ноября 2015 г. по настоящее время.

Баширова З.Р. в 2014г. окончила аспирантуру в отделе наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М. С. Игнатовой ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Академика Ю.Е.Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный

исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава.

Диссертация выполнена в отделе наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М. С. Игнатовой ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава.

Научный руководитель

- **Османов Исмаил Магомедтагирович** – доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А.Башляевой» ДЗ Москвы, профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Официальные оппоненты:

- **Вялкова Альбина Александровна** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России;

- **Макарова Тамара Петровна** - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России -

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Положительный отзыв составлен доктором медицинских наук, профессором Корсунским А.А., заведующим кафедрой педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова и утвержден проректором по научно-исследовательской работе кандидатом медицинских наук, доцентом Д.В.Бутнару.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ, по теме диссертации - 10, в том числе 2 работы в научных журналах и изданиях, которые включены в

перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертации. Имеется 2 выступления на конгрессах с международным участием.

Все работы посвящены 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.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Баширова, З.Р. Клинико-прогностическое значение факторов протеолиза у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек / З.Р. Баширова // Нефрология. – 2019. - Т. 23, № 2. - С. 91-99.
2. Баширова, З.Р. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа как фактор риска развития осложнений синдрома Альпорта у детей. / З.Р. Баширова, И.М. Османов // Практика педиатра. – 2022. - № 3. – С. 56-62.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными учеными в соответствующей отрасли медицинской науки и имеющими публикации в сфере педиатрии, а ведущая организация признана своими достижениями в медицине и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **установлено**, что отсутствует взаимосвязь уровня матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и моче у детей с АДПБП и синдромом Альпорта в возрасте от 2 до 17 лет с гендерным признаком, отягощенностью наследственного анамнеза, в том числе по ранней, до 30 лет, терминальной ХПН у детей с синдромом Альпорта;
- **определено**, что факторами риска осложнений АДПБП у детей является снижение ММП-9 и повышение ТИМП-1 в сыворотке крови и моче, повышение активности ПАИ-1 в сыворотке крови, а для синдрома Альпорта у детей – повышение ТИМП-1 в моче;

- **выявлено**, что факторами риска прогрессирующего течения АДПБП у детей является повышение ТИМП-1 и активности ПАИ-1 в сыворотке крови, факторами риска прогрессирующего течения синдрома Альпорта – снижение ММП-9 и повышение ТИМП-1 в сыворотке крови и моче;
- **доказано**, что независимыми предикторами прогрессирования АДПБП установлены активность ПАИ-1 в крови, коэффициент ММП-2/ТИМП-2 в крови и суммарный объем почек, скорректированный на поверхность тела, для синдрома Альпорта – ТИМП-1 в моче;
- **установлено**, что разработанные математические прогностические модели позволяют дифференцировать детей с АДПБП и синдромом Альпорта с прогрессирующим течением, что способствует повышению эффективности терапии.

Научная новизна исследования заключается в том, что:

- **впервые установлено**, что тяжесть артериальной гипертензии, увеличение суммарного объема почек, снижение индекса интегрального захвата у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек коррелирует 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 матриксных металлопротеиназ 1 типа и низкий коэффициент матриксной металлопротеиназы 2 типа к тканевому ингибитору матриксных 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 матриксной 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;

– **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.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что:

– **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 матричных металлопротеиназ 1 типа и низкого коэффициента матричной металлопротеиназы 2 типа к тканевому ингибитору матричных металлопротеиназ 2 типа в сыворотке крови;

– **обосновано** включение в обследование пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и синдромом Альпорта исследование сывороточного и мочевого уровней матричной металлопротеиназы 9 типа, ингибитора активатора плазминогена 1 типа и тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1 типа для прогнозирования тяжести артериальной гипертензии;

– **продемонстрирована** целесообразность определения тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1 типа в моче для прогнозирования развития протеинурии нефротического уровня у детей с синдромом Альпорта.

Значение полученных результатов для практики подтверждается тем, что:

- **разработаны** математические прогностические модели для выявления пациентов с высоким риском быстрого прогрессирования заболевания при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдроме Альпорта;
- **сформулированы** практические рекомендации работы, применяющиеся в практической деятельности ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» и «НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России».

Представленные выводы и результаты диссертационного исследования применимы в учебном процессе медицинских вузов со студентами и клиническими ординаторами при подготовке специалистов на кафедрах педиатрии и на курсах повышения квалификации факультетов последипломного образования врачей.

Оценка достоверности результатов исследования: достоверность полученных данных обеспечивается достаточным и репрезентативным объемом выборок обследованных пациентов, использованием современных и адекватных методов исследования, использованием современных методов статистической обработки полученных данных в соответствии с критериями доказательной медицины. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации имеют высокую степень обоснованности, грамотно интерпретированы.

Личный вклад соискателя: Автор лично участвовал во всех этапах выполнения диссертационного исследования: в формировании идеи и гипотезы исследования, выполнении анализа отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, определении цели, задач, выборе адекватных методов исследования, разработке протоколов исследования. Соискатель лично проводил анализ когорты пациентов. Автором проведена стратификация пациентов для проведения исследования, сформирована база данных с последующим анализом полученных результатов, проведена статистическая обработка результатов и подготовка основных публикаций по выполненной работе. Автором самостоятельно сформулированы выводы и практические рекомендации по итогам проведенного исследования.

По теме диссертации З.Р.Башировой опубликовано 10 научных работ, 2 из которых – в изданиях из перечня рецензируемых научных журналов ВАК Минобрнауки РФ. Публикации полностью отражают содержание диссертации.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Башировой З.Р. представляет собой законченную научно-квалификационную работу и соответствует критериям, установленным п.9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 20.03.2021 г. № 426) .

На заседании 15 февраля 2023г. диссертационный совет принял решение за установление предикторов неблагоприятного течения аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдрома Альпорта у детей для разработки ранних критериев их прогрессирования присудить Башировой Зиле Рамилевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.21.Педиатрия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 8 докторов наук по специальности 3.1.21. рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 15, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета

Захарова Ирина Николаевна

Ученый секретарь
диссертационного совета

Зыков Валерий Петрович

«15» февраля 2023 г.

