

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(Сеченовский Университет)**

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-исследовательской  
работе

ФГАОУ ВО Первый МГМУ

имени И. М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)

Кандидат медицинских наук, доцент



Д.В.Бутнару

2022 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической значимости диссертационной работы 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**

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (АДПКБ) и синдром Альпорта редкие в популяции, но наиболее часто встречающиеся в структуре наследственно обусловленных заболеваний почек с прогрессирующим течением патологии почек с формированием терминальной стадии почечной недостаточности в молодом возрасте.

Фиброз почек является общим конечным путем паренхиматозной деструкции при различных хронических заболеваниях почек, в том числе и для АДПБП и синдрома Альпорта. Терминальная стадия почечной недостаточности на морфологическом уровне проявляется в виде гломерулосклероза, сосудистого склероза и тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ). Прогрессирование ХБП независимо от этиологии, в том числе и АДПБП, и синдрома Альпорта, определяется развитием тубулоинтерстициального фиброза. В основе формирования ТИФ лежит дисбаланс между синтезом и деградацией компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Главную роль в процессах расщепления компонентов ЭЦМ играют матриксные металлопротеиназы, протеолитическая активность которых регулируется системой ингибиторов, включающей тканевые ингибиторы металлопротеиназ и ингибитор активатора плазминогена I типа.

Проявление клинико-лабораторных признаков прогрессирования, таких как артериальная гипертензия, протеинурия, снижение скорости клубочковой фильтрации отсрочено во времени. В этой связи особую актуальность приобретает изучение механизмов формирования ТИФ и разработка новых методов его замедления с целью пролонгирования додиализного этапа течения аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек у детей и синдрома Альпорта. Поэтому поиск маркеров, отражающих прогрессирование на ранних этапах, которые бы позволили прогнозировать течение аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдрома Альпорта у детей, является актуальной задачей современной педиатрии. Таким образом, тема диссертации Башировой З.Р. является актуальной, представляет научный и практический интерес.

#### **Научная и практическая ценность диссертации**

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 I типа и ингибитора

активатора плазминогена 1 типа) в сыворотке крови и моче.

В результате проведенной работы автором 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 матриксных металлопротеиназ – ингибитора активатора плазминогена 1 типа и тканевого ингибитора матриксных 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. Маркерами прогрессирующего течения синдрома Альпорта являются низкий уровень матриксной металлопротеиназы 9 типа и высокий – тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа в сыворотке крови и в моче.

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

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

Полученные автором в ходе проведенного исследования результаты являются, несомненно, значимыми для педиатрии.

Результаты исследования вносят существенный вклад в изучение патогенетических механизмов и алгоритма течения и прогрессирования аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдрома Альпорта у детей, способствуют формированию индивидуализированного подхода в терапии больных детей, что может улучшить прогноз заболевания и повысить

качество жизни пациентов, пролонгировать додиализный этап заболевания.

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.

С целью выявления пациентов с высоким риском быстрого прогрессирования при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдроме Альпорта предложено использовать разработанные Башировой З.Р. математические прогностические модели.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа написана в традиционном стиле, 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.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, две из которых – в изданиях из перечня рецензируемых научных журналов ВАК Министерства

науки и высшего образования РФ. Материалы диссертации представлены на Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием, зарубежных конгрессах.

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

Основные результаты диссертации, практические рекомендации рекомендуется внедрять в практическую работу учреждений здравоохранения, педиатрических, нефрологических отделений, а также педиатров, нефрологов и поликлинического звена.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать 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.

### **Замечания по диссертационной работе и вопросы к диссертанту**

Принципиальных замечаний по работе нет. Работа заслуживает положительной оценки. Вопросов к диссертанту нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Башировой Зили Рамилевны «Клинико-прогностическое значение матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и синдромом Альпорта», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Исмаила Магомедтагировича Османова, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи — улучшение диагностики, а также установление предикторов неблагоприятного течения аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдрома Альпорта у детей, результаты которой имеют существенное значение для современной педиатрии.

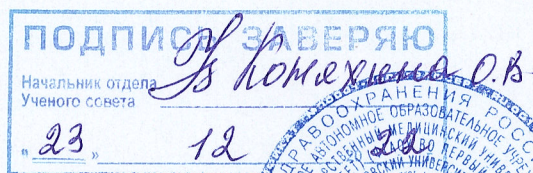
По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, глубине анализа, прикладному значению, обоснованности выводов и практических рекомендаций представленная диссертация Башировой З.Р. соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых

степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 20.03.2021г. №426), а ее автор, Баширова Зиля Рамилевна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Отзыв на диссертационную работу обсужден и утвержден на заседании кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (протокол № 11 от 23 декабря 2022г.)

Заведующий кафедрой педиатрии и  
детских инфекционных болезней  
Клинического института детского здоровья  
имени Н.Ф. Филатова  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский университет),  
доктор медицинских наук, профессор  
(3.1.21 -Педиатрия)

А.А. Корсунский



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Адрес: 119991, г.Москва, ул.Трубецкая дом 8, стр.2;

8 (495) 609-14-00;

e-mail: [rektorat@mma.ru](mailto:rektorat@mma.ru)

Официальный сайт: <http://www.sechenov.ru>