

ОТЗЫВ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора,
заведующего кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования

«Казанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мустафина Ильшата Ганиевича

на диссертационную работу Горбачевой Ирины Васильевны на тему
«Метаболические предпосылки нарушений нутритивного статуса у детей»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 03.01.04 – биохимия

Актуальность темы исследования

Несмотря на успехи современных фундаментальных и клинических наук в биологии и медицине существуют проблемы, актуальность изучения которых не ослабевает со временем. К числу таковых относится, несмотря на возможности детской диететики, увеличение количества детей с нарушениями нутритивного статуса, наиболее серьезной формой, которого является белково-энергетическая недостаточность.

Диссертационная работа И.В. Горбачевой представляет собой актуальное исследование, которое выявляет патохимические особенности формирования белково-энергетической недостаточности в раннем возрасте; оцениваются метаболические критерии легких форм белково-энергетической недостаточности (БЭН); острого варианта течения; начальных стадий ее развития, наиболее трудных в диагностическом отношении. Принимая во внимание полиэтиологичность белково-энергетической недостаточности, важным является вопрос о надежных диагностических критериях данного состояния, независимо от причин его возникновения.

Новизна исследования

Представленная Горбачевой И.В. диссертационная работа дополняет данными имеющиеся сведения о метаболических механизмах развития энергодефицитных нарушений в организме ребенка. Автор наглядно

продемонстрировала возможность ранней диагностики синдрома белково-энергетической недостаточности у детей.

Впервые получены данные доказывающие, что не зависимо от вариантов развития белково-энергетической недостаточности одним из наиболее надежных показателей интенсивности катаболического стресса является уровень пировиноградной кислоты крови, как одного из естественных интегральных метаболитов.

Были выявлены ранее неизвестные различия у здоровых детей первого года жизни по содержанию холестерина ЛОНП, а также триацилглицеринов крови в зависимости от половой принадлежности. Получены данные, характеризующие метаболические особенности формирования БЭН в зависимости от гендерного признака и от возрастного интервала первого года жизни. Убедительно обоснована рациональность определения липидного спектра при нарушении нутритивного статуса даже у детей младшего возраста.

Установлено значимое изменение коэффициента насыщения трансферрина при развитии БЭН в первом полугодии жизни и при первой степени тяжести состояния.

Практическая значимость

Результаты исследования имеют теоретическое и практическое значение. Работа выявляет особенности патогенетических механизмов развития белково-энергетической недостаточности характерное для детей первого года жизни. Выявленные различия показателей липидного обмена у здоровых детей различного пола доказывает необходимость их оценки по гендерному признаку. Выявленных метаболических различий у детей с БЭН по гендерно-возрастному признаку, показывают, что диагностика состояния детей с нарушением нутритивного статуса должна осуществляться дифференцированно. Впервые показано, что одним из наиболее чувствительных биохимических критериев дефицита мышечной массы является содержание пирувата в крови.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа выполнена на достаточном клиническом и лабораторном материале: проведено обследование 30 здоровых детей и 82 ребенка с белково-энергетической недостаточностью.

Диссертационное исследование характеризуется грамотным дизайном и применением современных объективных методов исследования, которые полностью соответствуют поставленным целям и задачам. Представлены результаты комплексного биохимически-антропометрического обследования, научная новизна и достоверность которых не вызывает сомнений.

Корректно использованы методы статистического анализа.

Выносимые на защиту научные положения, сформулированные выводы и практические рекомендации базируются на результатах собственных исследований, полученных лично автором, и опираются только на достоверные данные.

Оценка содержания диссертации

Диссертация И.В. Горбачевой – труд, структура которого соответствует современным стандартам работ такого уровня, в котором по рациональному, продуманному протоколу поэтапно решаются поставленные задачи. Диссертация изложена на 186 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, три главы собственных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованных источников. Список литературы содержит 312 источников, из которых 161 отечественных и 151 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 22 рисунками, содержит 15 таблиц, что облегчает знакомство с диссертацией.

Обзор литературы состоит из трех подразделов, академичен, информативен. С учетом специфики проблемы содержит достаточно глубокую проработку литературы и наряду с этим достоверно отражает уровень исследований на современном этапе развития. Естественный вывод, вытекающий после ознакомления с обзором, что проблема нуждается в дальнейшем углубленном изучении.

Во второй главе представлены материалы и методы, применяемые в работе. В главе приводится подробная схема дизайна исследования, позволяющая составить общую картину и проследить логику представленных результатов. Диссертантом были применены методы диагностики: лабораторные, биохимические, а иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция - для исключения персистирующих внутриутробных инфекций. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета прикладных программ SPSS 21 (IBM SPSS Statistics, USA).

Третья глава посвящена анализу ведущих факторов формирования белково-энергетической недостаточности у детей первого года жизни. Установлено, что в антенатальный период факторами формирования БЭН у детей являются хронические заболевания матери, патологическое течение беременности с угрозой ее прерывания. Удалось также установить, что персистирующие внутриутробные инфекции, недоношенность, врожденные пороки развития, непродолжительность естественного вскармливания и раннее введение прикорма являются одними из факторов, приводящих к развитию нутритивной недостаточности у обследованных детей.

В главе 4 рассмотрены важнейшие метаболические процессы, протекающие в организме детей в зависимости от степени белково-энергетической недостаточности. Выявлены, как общие черты данного синдрома, так и различия. Выявлена корреляция возрастания показателей отражающих катаболизм мышечной ткани (креатинина, мочевины, пирувата, активности аспаргат- и аланинаминотрансфераз, креатинфосфокиназы), среди

которых наиболее чувствительным является содержание пирувата пирувата в крови. Отражены особенности метаболического профиля у детей с различными степенями тяжести синдрома БЭН.

В пятой главе представлены данные энергопластического потенциала детей с БЭН по гендерно-возрастным признакам. Выявлена анаэробизация окисления глюкозы и формирование лактатацидоза начиная со второго полугодия жизни детей. Показаны, что имеются разнонаправленные изменения в метаболическом профиле доношенных и недоношенных детей с белково-энергетической недостаточностью.

В изложении материала следует отметить последовательность и доступность.

В заключении обобщены результаты проведенных исследований, представлены выводы и практические рекомендации. Выводы соответствуют поставленным задачам и положениям, вынесенным на защиту, отражают суть проведенных исследований и являются логическим завершением работы.

В целом диссертационная работа написана грамотно, научным языком, хорошо иллюстрирована.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования применяются в учебном процессе на кафедрах фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, детских болезней, госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ, а также используются в работе клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина.

Подтверждение публикаций по теме диссертации

Всего по материалам диссертационной работы опубликовано 23 научных работ, из них 13 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертации, 2 работы, индексируемые международной реферативной базой SCOPUS и WS,

получен 1 патент и разработаны 3 программы для ЭВМ. Публикации в полной мере отражают основные результаты проведенного автором исследования.

Замечания и вопросы по диссертации

У вас подробно описано в диссертации и в обзоре литературы обмен липидов. У меня возникли вопросы:

1. Как в литературе освящаются гендерные отличия в метаболизме липидов?
2. Что нового внесли в изучаемую проблему Ваши исследования?
3. Какие наиболее выраженные изменения наблюдаются в содержании белков? Как можно объяснить увеличение содержания альбуминов у детей с БЭН? Нет ли противоречия?

Принципиальных замечаний по работе нет. В диссертационной работе имеются опечатки и несогласованные предложения. Однако указанные недочеты не носят принципиального характера и не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Горбачевой Ирины Васильевны "Метаболические предпосылки нарушений нутритивного статуса у детей" является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, раскрывающие механизмы нарушений нутритивного статуса у детей первого года жизни с белково-энергетической недостаточностью, что можно квалифицировать как решение важной задачи для биохимии и педиатрии.

Диссертация по своей форме, методам исследования, содержанию, актуальности изучаемой темы, объему полученного автором материала, статистической обработки, обоснованности сформулированных выводов, новизне и достоверности положений, выносимых на защиту, соответствует требованиям п.9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации "О

порядке присуждения учёных степеней" от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Заведующий кафедрой биохимии
и клинической лабораторной диагностики
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор

Мустафин Ильшат Ганиевич

специальность 14.00.01 – патологическая физиология



Подпись д.м.н., профессора И.Г. Мустафина заверяю:

Первый проректор,
профессор

Л.М. Мухарьмова

26.04.21

420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; тел. 8(843)253-60-26
Ilshat64@mail.ru

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Горбачевой Ирины Васильевны на тему: «Метаболические предпосылки нарушение нутритивного статуса у детей» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия, представленной для защиты в диссертационный совет Д 208.038.02, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, улица Митрофана Седина, дом 4, (861)2625018).

№	Фамилия Имя Отчество рецензента	Год рождения, гражданство	Место основной работы (название организации, ведомство, город, занимаемая должность)	Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена учёная степень в соответствии с действующей Номенклатурой специальностей научных работников, № свидетельства)	Учёное звание	Шифр специальности (отрасли науки) диссертационного совета (с указанием отрасли соответствующего периода; отраслей сфер деятельности)
1	2	3	4	5	6	7
1	Мустафин Ильшат Ганиевич	1964, РФ	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики	Доктор медицинских наук, 14.00.16 – патологическая физиология	профессор	03.01.04 –биохимия (медицинские науки)

Общее число цитирований в РИНЦ - 694

Индекс Хирша - 12

а) Перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах	1. The off-label use of drugs for parenteral nutrition as a solvent of substances slightly soluble in water in pharmacological research/ Urakov A.L., Mustafin I.G., Samorodov A.V., Kamalov F.Kh., Khaliullin F.A. //Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research. 2017. Т. 9. - N2 1 . - С.9- 14. Импакт-фактор - 0,54.
--	---

<p>данных Web of Science и Scopus, а также в специализированных профессиональных базах данных Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 2. Changes in HLA-DR Expression on Monocytes and Lymphocytes in Neonatal Severe COVID-19 //BioNanoScience. -2018.-8(2), с. 647-653. Импакт-фактор – 0,53. 3. Inhibition of fibroblast growth factor receptor-signaling sensitizes imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors to low doses of topoisomerase II inhibitors Boichuk, S., Dunaev P., Galembikova, A., Mustafin, I., Valeeva, E. //Anti-Cancer Drugs - 2018. - 29(6), с. 54-60. Импакт-фактор – 1,869. 4. Urakov A.L., Mustafin I.G., Nabiullina R.M., Bashirova L.I., Mochalov K.S., Samorodov A.S., Khaliullin F.A., Lipatov D.O., Korunas V.I., Khalimov A.R. Thromboelastography as a new instrument of preclinical studies of the potential drug //Journal of Applied Pharmaceutical Science. - 2020. - Т. 10. № 8. - С. 105-110. DOI: 10.7324/JAPS.2020.100801. Импакт-фактор – 0,250. 5. Boichuk S.V., Dunaev P.D., Galembikova A.R., Bikinieva F., Nurgatina I.I., Mustafin I.G., Aukhadieva A., Kurtasanov R.S., Andriutsa N.S., Shagimardanova E.I., Gorbunova V. Inhibition of FGFR2-signaling attenuates a homology-mediated DNA repair in GIST and sensitizes the cells to DNA-topoisomerase II inhibitors. //International Journal of Molecular Sciences. - 2020. - Т. 11. № 1. - С. 352. DOI: 10.3390/ijms21010352, IF: 4,556.
<p>б) Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, с указанием импакт-фактора журнала на основании данных</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Влияние микровезикул крови на кинетику полимеризации и ферментативного гидролиза фибрина /Набиуллина Р.М., Мустафин И.Г., Зуев Ю.Ф., Файзуллин Д.А., Литвинов Р.И., Зубаирова Л.Д. //Доклады Академии наук. –2015. Т–. 462. № 1. –С. 111. Импакт-фактор – 0,539. 2. Клеточные микровезикулы связываются с фибрином в процессе свертывания крови/ Набиуллина Р.М., Мустафин И.Г., Литвинов Р.И., Зубаирова Л.Д. //Тромбоз, гемостаз и реология.– 2016. –№ S3 (67). –С. 302-303. Импакт-фактор –0,546 3. Протеомные технологии в разработке новых вакцин на основе серотип-неспецифичных белковых антигенов STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE/ Тюрин Ю.А., Зарипова Л.А., Исаева Г.Ш., Мустафин И.Г., Баязитова Л.Т. // II Казанский медицинский журнал. - 2019.-Т. 100, № 4. - С. 680-68. Импакт-фактор – 0,425.

библиографической базы данных научных публикаций российских учёных - Российскому индексу научного цитирования (РИНЦ).

4. Нарушения системы гемостаза как основной патогенетический механизм в возникновении аномальных маточных кровотечений в постменопаузальном периоде / Чечулина С.А., Курманбаев Т.Е., Тухватуллина Л.М., Хайруллина Э.А., Мустафин И.Г. // Казанский медицинский журнал. - 2019. Т. 100. - № 4. - С. 589-594. Импакт-фактор – 0,425.
5. Тюрин Ю.А., Зарипова А.З., Исаева Г.Ш., Мустафин И.Г., Баязитова Л.Т. Протеомные технологии в разработке новых вакцин на основе серотип-неспецифичных белков антигенов STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE // Казанский медицинский журнал. - 2019. Т. 100, № 4. - С. 680-688. DOI: 10.17816/KMJ2019-680. Импакт-фактор – 0,455.
6. Салеев Р.А., Абдрашитова А.Б., Гайнуллина Д.К., Мустафин И.Г. Сравнительный анализ микробиоты ротовой жидкости у пациентов с психоневрологическими расстройствами при применении зубной пасты с ферментом "бромелайн" //Пародонтология. - 2020. - Т. 10, № 1. - С.16-21. DOI: 10.33925/1683-3759-2020-25-1-16-21. Импакт-фактор – 0,553.
7. И.Г. Мустафин, Е.Ю. Юпатов, Т.Е. Курманбаев, Р.М. Набиуллина, Ю.Л. Тимошкова, Л.М. Мухарьямова, Шмидт, Н.В. Яковлев Система гемостаза у беременных, рожениц и родильниц с преэклампсией //Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т.14, №4. – С.469-475. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.14.4. Импакт-фактор – 0,492.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой биохимии
и клинической лабораторной диагностики
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор



И.Г. Мустафин

Л.М. Мухарьямова

Подпись д.м.н., профессора И.Г. Мустафина заверена

Первый проректор, профессор

19.03.21