

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, Балыковой Ларисы Александровны на диссертационную работу Хуснутдиновой Лилии Ринатовны «Физиологические особенности изменения концентрации катехоламинов, серотонина и их метаболитов в крови у детей с COVID-19», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21 — Педиатрия, 1.5.5 — Физиология человека и животных

Актуальность исследования Несмотря на значительный прогресс в изучении COVID-19, остаются недостаточно раскрытыми механизмы повреждения различных органов и систем, особенно у детской популяции. Катехоламины и серотонин, являясь важнейшими регуляторами физиологических процессов, могут играть важную роль в развитии как острых проявлений заболевания, так и long-COVID. Однако эти данные о дисрегуляции моноаминергических систем при COVID-19 преимущественно получены при обследовании взрослых пациентов, в то время как особенности этих процессов у детей изучены недостаточно. С этих позиций, проявленный Хуснутдиновой Л.Р. интерес к данному направлению исследования, безусловно, оправдан. Поэтому диссертационное исследование Хуснутдиновой Л.Р., посвященное изучению роли дисбаланса биогенных аминов в патогенезе острых проявлений COVID-19 и его отдаленных последствий в возрастном аспекте, дополняет существующие данные и важно для разработки стратегий реабилитации и диспансерного наблюдения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации. Основные положения диссертации основаны на достаточном объеме клинико-лабораторных данных, полученных в ходе обследования 92 детей с острыми проявлениями COVID-19 и 54 пациентов в динамике через 6 месяцев после перенесенного заболевания, использования современных методов исследования, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию (для определения концентрации моноаминов и их метаболитов в плазме крови), адекватных поставленным цели и задачам, а также корректно проведенным комплексным статистическим анализом с применением программы StatTech. Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, вытекает из представленных данных, их статистического анализа и опирается на 4 задачи, последовательное решение которых привело к достижению поставленной цели.

Обоснованность основных положений диссертационной работы подтверждается их достаточно широким обсуждением на научных конференциях и конгрессах всероссийского и международного уровня.

Научная новизна исследования Научная новизна работы Хуснутдиновой Л.Р. заключается в том, что впервые выявлено гипермоноаминергическое состояние у детей в острый период COVID-19, характеризующееся значительным повышением концентрации катехоламинов и серотонина. . Выявлено, что у детей в острый период COVID-19 изменения концентрации моноаминов и их метаболитов в крови различаются в возрастных группах. Концентрация дофамина и гомованилиновой кислоты ГВК выше у пациентов до 1 года, тогда как соотношение ГВК/дофамин, отражающее активность его метаболизма, ниже по сравнению с детьми возрастных групп 1-7 лет и 8-17 лет. Автором установлена взаимосвязь уровня моноаминов, с тяжестью поражения легких и сердечно-сосудистой системы. Впервые установлено, что объем поражения легких коррелирует с концентрацией серотонина и диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) в крови у детей с COVID-19. Показано, что изменение концентрации дофамина и его предшественника 3,4-дигидрокси-L-фенилаланина (ДОФА) в крови у детей при COVID-19 взаимосвязано с уровнем NT-pro-BNP. В работе показано, что у 85,2% детей через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 сохраняется повышенный уровень норадреналина и серотонина, что может быть одним из механизмов формирования постковидного синдрома.

Практическая значимость Показано, что высокие концентрации серотонина и катехоламинов являются одними из факторов развития морфофункциональных изменений в сердечно-сосудистой, дыхательной системах. У детей с COVID-19 установлено, что повышение концентрации серотонина и метаболита дофамина ДОФУК в крови коррелирует с объемом поражения легких. Изменение концентрации дофамина и его предшественника ДОФА в крови у детей при COVID-19 связано с уровнем NT-pro-BNP. Показано, что изменение концентрации катехоламинов, серотонина и их метаболитов в острый период и через 6 месяцев после перенесенного COVID 19 является одним из факторов, участвующих в развитии постковидного синдрома. Квинтэссенция результатов, полученных в ходе исследования, позволила на основании мониторинга биогенных аминов и их метаболитов в разные сроки от начала новой коронавирусной инфекции, выделить группу детей повышенного риска развития постковидного синдрома уже в острый период болезни.

Публикации По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, включая 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, и в журналах, индексируемых в базе данных Scopus, что подтверждает их значимость для научного сообщества.

Оценка содержания работы Диссертационная работа Хуснутдиновой Л.Р. носит целостный и завершённый характер, написана хорошим литературным языком, изложена на 117 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей методические вопросы исследования, глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и списка литературы, включающего 193 источника, и списка иллюстративного материала. Работа содержит 17 таблиц и 14 рисунков.

Во введении диссертации автор последовательно раскрывает ключевые аспекты исследования: обосновывает актуальность выбранной темы, четко формулирует цель и задачи работы, определяет научную новизну, а также теоретическую и практическую значимость полученных результатов. В разделе представлены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения о внедрении результатов в практику. Автор также указывает свой личный вклад в исследование, приводит данные об апробации результатов работы, количестве публикаций, информацию о полученной грантовой поддержке, структуре и объеме диссертации. Все компоненты вводной части соответствуют требованиям к оформлению диссертационных исследований, и их содержание не вызывает замечаний.

В главе, посвященной обзору литературы, раскрыты современные взгляды на фундаментальные механизмы развития и клинические проявления COVID-19, о влиянии катехоламинов и серотонина на сердечно-сосудистую и дыхательную системы и данные о катамнестическом наблюдении за детьми, перенесшими COVID-19.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, подробно описан дизайн исследования. Протоколы исследований были одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. Используемые в диссертационной работе методы исследования адекватны цели работы, соответствуют современным требованиям и стандартам проведения клинических и доклинических исследований.

Раздел, посвященный описанию результатов собственных исследований, разделен на 3 главы, каждая из которых представляет результаты по определенному разделу исследования, включая клиническую характеристику детей с новой коронавирусной инфекцией, динамику характеристики изменения концентрации катехоламинов, серотонина и их метаболитов в острый период COVID-19 и через 6 месяцев после заболевания. Каждая глава включает несколько разделов, которые иллюстрированы таблицами и цветными рисунками.

Автор разработал схему, регламентирующую тактику ведения детей после перенесенного COVID-19 с учетом изменения концентраций катехоламинов, серотонина и их метаболитов в крови в разные периоды заболевания.

В главе «Заключение» подводится итог проведенной работы, обсуждаются результаты проведенного исследования, сопоставляются с данными литературы, суммируются в виде новых научных знаний, подробно описанных и получивших лаконичное представление в виде 7 выводов.

Сформулированные в диссертации выводы полностью раскрывают поставленные исследовательские задачи и находятся в полном соответствии с положениями, выносимыми на защиту. Практические рекомендации обоснованы, а перспективы дальнейшей разработки темы логично вытекают из полученных результатов.

Принципиальных замечаний по основным положениям и оформлению диссертации не возникло. В работе встречаются единичные стилистические, синтаксические и орфографические ошибки, которые не влияют на общую положительную оценку диссертации.

Автореферат отражает все этапы проведенного исследования является информативным, кратким отражением диссертации.

В качестве дискуссии считаю необходимым задать диссертанту следующие вопросы:

1. Как Вы считаете, является ли моноаминергическое состояние патогномичным признаком новой коронавирусной инфекции или развивается и при других вирусных инфекциях тоже.
2. Каковы физиологические основы максимально высоких концентраций дофамина у новорожденных с коронавирусной инфекцией?
3. Учитывая, что концентрации дофамина в крови прямо взаимосвязаны с уровнем NT-pro-BNP при COVID-19 у детей и максимальны у детей до года, можно ли на основании ваших данных сделать вывод о

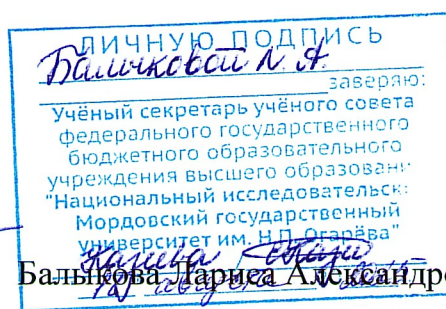
максимальной представленность кардиальных проявлений COVID-19 у этой возрастной группы?

Заключение

В соответствии с вышеизложенным, диссертация Хуснутдиновой Лилии Ринатовны на тему: «Физиологические особенности изменения концентрации катехоламинов, серотонина и их метаболитов в крови у детей с COVID-19», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21 — Педиатрия, 1.5.5 — Физиология человека и животных, является законченной, научно-квалификационной работой, выполненной под руководством д.м.н., профессора Садыковой Д.И. и д.б.н. Нигматуллиной Р.Р. и содержит новое решение актуальной задачи педиатрии и физиологии по изучению диагностического потенциала динамической оценки концентрации катехоламинов и серотонина в крови у детей с COVID-19 в разные возрастные периоды и фазы болезни. Выводы и положения, выносимые на защиту, обладают научной новизной и значимостью. Работа отвечает всем требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования, п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 1382 от 16.10.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Хуснутдинова Л.Р. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21 - Педиатрия, 1.5.5 - Физиология человека и животных.

Официальный оппонент

Проректор по инновационной деятельности
в сфере биотехнологии и медицины ФГБОУ ВО
«МГУ им. Н.П. Огарёва», профессор кафедры
педиатрии с курсом диетологии, доктор
медицинских наук (специальность 3.1.21 –
педиатрия), профессор, чл.-корр. РАН
«18» августа 2025 г.



Баляшова Лариса Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»; адрес: 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68. Телефон: +7 (8342) 24-37-32; адрес электронной почты: mrsu@mrsu.ru; сайт: <https://mrsu.ru/ru/>

