

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Каюмовой Алии Фаритовны на диссертацию Хуснутдиновой Лилии Ринатовны на тему «Физиологические особенности изменения концентрации катехоламинов, серотонина и их метаболитов в крови у детей с COVID-19», представленную к защите в диссертационный совет 21.2.012.01 при ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия и 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Коронавирусная инфекция (COVID-19) является заболеванием с широким спектром проявлений, приводящим к поражению различных органов и систем, в том числе сердечно-сосудистой и дыхательной. Предполагается, что катехоламины и серотонин могут быть одними из ключевых факторов, участвующих в развитии симптомов при COVID-19. Именно в высоких концентрациях, вызывая нарушение регуляции физиологических процессов, приводя к сердечно-сосудистой или легочной дисфункции, гиперкоагуляции, а также иммунной дисрегуляции, реализуется через рецепторы переносчики, которые располагаются на мембранах клеток и внутриклеточных органоидов.

Однако механизмы, лежащие в основе поражения легких, сердца и сосудов при инфекции SARS-CoV-2, остаются не до конца изученными.

Представленная диссертационная работа как раз относится к такому типу исследований и посвящена актуальным вопросам изучения физиологических особенностей изменения концентрации катехоламинов, серотонина и их метаболитов в крови у детей с COVID-19, а также вопросам изучения механизмов развития состояний «постковидного синдрома» или «Long COVID» у детей.

Таким образом, диссертация Хуснутдиновой Лилии Ринатовны на тему «Физиологические особенности изменения концентрации катехоламинов, серотонина и их метаболитов в крови у детей с COVID-19», направленная на изучение концентрации моноаминов при COVID-19 у детей в зависимости от

тяжести заболевания и возраста, определения взаимосвязи с показателями морфофункционального состояния легких, сосудов и сердца, позволит рассмотреть и расширить новые диагностические и профилактические подходы, а также определить возможные механизмы выявленных изменений является бесспорно актуальным и важным для современной педиатрии и физиологии исследованием.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Диссертационное исследование, проведенное Хуснутдиновой Л.Р., содержит неоспоримую научную новизну, которая основана на собственных результатах и определяется следующими положениями. Диссертационным исследованием выявлено, что при COVID-19 у детей отмечается вовлеченность сердечно-сосудистой системы, как при поражении, так и при их отсутствии, которая в большей степени наблюдалась у детей первого года жизни. В работе показано, что у детей с COVID-19 острый период характеризуется гипермоноаминергическим состоянием с существенным повышением концентрации катехоламинов и серотонина в крови, высокие концентрации также сохранились и через 6 месяцев после заболевания у детей. В работе доказано, что одним из кофакторов, влияющих на тяжесть поражения легких и вовлеченность сердечно-сосудистой системы у детей с COVID-19 является изменение концентрации катехоламинов и серотонина в крови.

Научная новизна диссертации, выполненной Хуснутдиновой Л.Р. не вызывает сомнений и базируется на новых данных по оценке уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона в крови как с поражением легких, так и при его отсутствии; гипермоноаминергического состояния у детей в острой фазе COVID-19; с данными изменения концентрации дофамина и его предшественника ДОФА в крови у детей при COVID-19 с уровнем NT-pro-BNP, а также сохранение гипермоноаминергического состояния через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 у детей.

Обоснованность полученных результатов научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертация Хуснутдиновой Л.Р. выполнена на высоком методическом уровне, о чем свидетельствует комплексный подход к решению актуальной задачи современной педиатрии и физиологии – определению физиологических особенностей изменения концентрации катехоламинов, серотонина и их метаболитов в крови у детей с COVID-19 в остром периоде и через 6 месяцев после заболевания для оптимизации тактики ведения пациентов. Данная цель была обозначена автором путем обобщения опыта отечественных и зарубежных ученых и решена при помощи расчетов, основанных на собственном клиническом материале. В основе исследования Хуснутдиновой Л.Р. лежит большой клинический материал, включающий анализ результатов исследования 92 пациентов с диагнозом COVID-19. Отбор и распределение пациентов по группам сравнения обоснованы применением соответствующих критериев включения, не включения и исключения больных. На высокую степень обоснованности научных положений и полученных результатов повлияли выбранные автором специальные методы для определения содержания серотонина и его метаболитов 5-ГИУК, ДОФА, дофамина, норадреналина, адреналина, ДОФУК и ГВК, применив высокочувствительный и селективный метод высокоэффективной жидкостной хроматографии и анализа данных, зафиксированных в ходе проведения исследования.

Результаты, полученные в диссертационном исследовании, имеют важное научное и практическое значение. Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации Хуснутдиновой Л.Р. обоснованы, базируются на результатах проведенного автором исследования, логичны и убедительны.

**Достоверность полученных результатов, научных положений, выводов и
рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность основных положений и результатов диссертации, полученных автором, обеспечивается достаточным объемом клинического материала, правильным использованием методов статистической обработки данных и грамотным с методической точки зрения дизайном исследования. Необходимо отметить, что все пациенты были разделены на сопоставимые группы сравнения в зависимости от возраста, пола. Полученные результаты в группах позволили автору получить достоверные результаты и сформулировать обоснованные и содержащие научную новизну, положения и выводы. Практические рекомендации базируются на разработанных автором алгоритмах (регистрация ЭКГ, измерение АД, определение концентрации норадреналина и серотонина в плазме крови), легко воспроизводимы. Достоверность основных научных положений исследования подтверждается данными статистической обработки и их глубоким анализом. В качестве теоретической и методологической базы для проведения исследования автором были использованы труды ведущих отечественных и зарубежных специалистов в области педиатрии и физиологии. Все полученные в работе результаты были проанализированы с применением соответствующих статистических методов обработки данных (российская программа StatTech V.4.6.3., U-критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 -Пирсона, апостериорные сравнения с помощью χ^2 -Пирсона с поправкой Холма, критерий Краскела-Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма, при сравнении количественных показателей в двух связанных группах – критерий Уилкоксона; корреляционные связи определялись с помощью коэффициента Спирмена, проведены методы анализа ROC-кривых логической регрессии), позволивших с высокой степенью достоверности обосновать основные положения и выводы диссертации.

Оценка содержания диссертации, ее оформления и достоверности в целом

Диссертация Хуснутдиновой Л.Р. построена по классическому принципу, изложена на 117 страницах машинописного текста, состоит из

введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений. Список литературы содержит 193 источника, из которых 16 работ отечественных авторов и 177 – зарубежных. Доля публикаций за последние 5 лет составляет 74,6%. Важно отметить, что автор отмечает перспективы дальнейшей разработки темы. Текст диссертации проиллюстрирован 17 таблицами и 14 рисунками, обеспечивающими хорошее наглядное восприятие диссертации.

Во Введении диссертации автором сформулированы основные положения, обосновывающие актуальность избранной темы исследования, четко и логично сформулированы цель и задачи исследования, степень разработанности темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, степень достоверности и апробация результатов, которые были успешно и широко апробированы на научных конференциях и форумах. По материалам опубликовано 15 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах рекомендованных ВАК Министерства науки и Высшего образования Российской Федерации, 1 статья – в журнале, индексируемом в Scopus, и 2 свидетельства о регистрации баз данных. Диссертационные исследования поддержаны грантами Российского научного фонда № 23-15-00417, программой «УМНИК» (заявка № 88195). Также в главе приведены сведения о внедрении результатов работы в практику, объем и структуры диссертации, а также сведения о личном участии автора в проведении научно-исследовательской работы.

Глава 1 представляет собой обзор литературных данных, включающий подробные сведения о поражении сердечно-сосудистой и дыхательной систем при COVID-19 у детей; роли серотонина и его метаболита при COVID-19 у детей, роли катехоламинов и их метаболитов при COVID-19 у детей, а также результаты катamnестического наблюдения за детьми,

перенесшими COVID-19. Содержание первой главы демонстрирует способность автора к качественному и структурному анализу большого массива теоретических данных научных источников для формирования представлений об уровне разработки рассматриваемой научной проблемы.

Глава 2 посвящена методологии и дизайну работы. Для проведения исследования среди детей были отобраны 92 пациента, все дети были разделены на 3 возрастные группы, группу сравнения составили 49 относительно здоровых детей от 0 до 17 лет 11 месяцев и 29 дней включительно. Конструктивно описаны выбранные модели, представлено подробное описание используемых методик, обоснован их выбор. Корректно определены методы математической обработки полученных результатов.

Третья, четвертая и пятая главы диссертационной работы Хуснутдиновой Л.Р. посвящены описанию полученных результатов. Следует отметить подробное описание клинической характеристики детей с COVID-19 в острый период заболевания в зависимости от возрастных групп (3 глава). Характеристики изменений концентрации катехоламинов, серотонина и их метаболитов у детей разных возрастных групп в острый период COVID-19 (глава 4). Результаты динамики показателей клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 представлены в главе 5. Безусловным украшением работы является системный структурированный подход к описанию выявленных изменений. Каждая из глав собственных исследований заканчивается коротким резюме с элементами обсуждения, что логично завершает данный сегмент повествования и также является достоинством работы. Каждая глава включает подглавы. Примечательно, что автор приводит схему оптимизации тактики ведения детей с COVID-19 в острый период и через 6 месяцев после перенесенного COVID-19. В целом, данный раздел диссертационной работы производит благоприятное впечатление.

В «Заключении» автор анализирует наиболее важные итоги исследования, обсуждает полученные факты в соответствии с данными

других исследователей. Фактически это квинтэссенция изложенных ранее сведений, полученных в ходе проведения исследования. Она свидетельствует о широкой эрудиции Хуснутдиновой Л.Р. и отличном владении материалом.

Завершают изложение диссертации 7 достаточно логично сформулированных выводов, которые полностью основаны на фактических данных, полученных Хуснутдиновой Л.Р., соответствуют цели и задачам работы и достаточно аргументированы. Также имеются 2 практические рекомендации, которые ориентированы на педиатров, позволяющих аргументированно наблюдать за детьми, перенесших COVID-19.

По результатам проведенного исследования автором опубликовано 15 печатных работ. Материалы работы апробированы на значительном количестве научных форумов различного уровня.

**Достоинство и недостатки в содержании и оформлении диссертации,
мнение о научной работе в целом**

Диссертация выполнена в соответствии с предъявляемыми современными требованиями, представляет самостоятельное, логически завершенное научное исследование, в котором предложено решение важных научных и практических задач, соответствующих заявленным научным специальностям. Общее впечатление от диссертационной работы положительное. Замечаний по диссертации нет. Диссертационная работа Хуснутдиновой Л.Р. представляет собой цельную и законченную работу, выполненную на высоком научном уровне с применением всех необходимых принципов доказательной медицины. Характер представления материала в диссертационной работе свидетельствует о большом личном опыте и знаниях автора. Оформление диссертации соответствует установленным требованиям и способствует наглядному восприятию материала.

По результатам экспертизы диссертации появилась необходимость получить ответы на следующие вопросы:

1. Чем руководствовался автор при разделении исследуемых на 3 возрастные группы?

2. Причины поражения кожных покровов у пациентов в возрасте до 1 года и 1-7 лет?

Сделанные замечания и вопросы не затрагивают сущности проведенных исследований и выводов и не влияют на позитивную оценку диссертационной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации содержит все основные положения диссертации в том числе научную новизну, практическую значимость, положения, выносимые на защиту, общее содержание работы, выводы, практические рекомендации, список публикаций по теме диссертации. Автореферат соответствует установленным требованиям, предъявляемым к авторефератам диссертации на соискание научной степени кандидата медицинских работ.

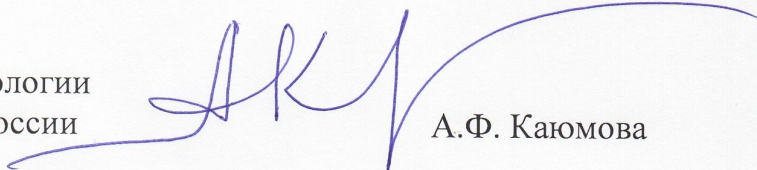
Заключение

Диссертация Хуснутдиновой Л.Р. 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 специальности 3.1.21. Педиатрия и 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки), выполненная под руководством д.м.н., профессора Садыковой Д.И. и д.б.н., профессора Нигматуллиной Р.Р., является законченной, самостоятельной, научно-квалификационной работой, в которой на основе исследований, проведенных автором, решена актуальная для современной педиатрии и физиологии человека и животных задача – определение физиологических особенностей изменения концентрации катехоламинов, серотонина и их метаболитов в крови у детей с COVID-19 в остром периоде и через 6 месяцев после заболевания, что позволит оптимизировать тактику ведения пациентов.

По своей актуальности, объему исследований, научной новизне и практической значимости, обоснованности и достоверности полученных

результатов диссертация Хуснутдиновой Л.Р. полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изм. и доп. от 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 г., 26 сентября 2022 г., 26 января, 26 октября 2023 г., 25 января 2024 г., 16 октября 2024 .), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Хуснутдинова Лилия Ринатовна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия и 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки).

Официальный оппонент
д.м.н., профессор, ЗДН РБ
зав. кафедрой нормальной физиологии
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России


А.Ф. Каюмова

«28» августа 2025 г.

Подпись д.м.н., проф. Каюмовой А.Ф.

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России,
д. фарм. н., профессор

Подпись: _____
Заверяю: _____
Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

С.А. Мешерякова

Наименование и адрес организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России); адрес: 450008, Приволжский федеральный округ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. Телефон: (347) 272-37-51; адрес электронной почты: rectorat@bashgmu.ru; сайт: <https://bashgmu.ru>