



УТВЕРЖДАЮ

Ректор

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
д-р мед наук, профессор

Игорь Олегович Маринкин
Игорь Олегович Маринкин

«19» января 2023 г.

19.01.2023 № 170-22/20

На _____ от _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

о научно-практической ценности диссертации Иващенко Наталии Фёдоровны «Артериальная ригидность и генетический полиморфизм некоторых цитокинов у больных анкилозирующим спондилитом», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность темы исследования. Последние эпидемиологические исследования свидетельствуют о росте распространенности анкилозирующего спондилита, как в России, так и в мировой популяции. Среди воспалительных заболеваний суставов по частоте встречаемости АС занимает второе место после ревматоидного артрита. Заболеваемость взрослого населения Российской Федерации спондилопатиями за период с 2012 по 2019 г. возросла на 11 %, в 2019 г. составила 221,1 в расчете на 100 тыс. населения, в последующие годы число данных пациентов продолжает увеличиваться.

Проблема приобрела особую актуальность, когда была выявлена связь между процессами анкилозирования и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся причинами снижения продолжительности и качества жизни. Системное воспаление при большинстве ревматологических заболеваний, сопровождающееся нарушением эндотелиальной функции, может приводить к раннему развитию атеросклероза у этой категории больных с

поражением сердечно-сосудистой системы, развитием инсульта, инфаркта миокарда, других сосудистых катастроф.

Доказано, что даже при отсутствии традиционных факторов сердечно-сосудистого риска у лиц с анкилозирующим спондилитом смертность выше популяционного уровня примерно в 1,5 раза. Коморбидность у данной категории больных обусловлена многообразием патогенетических звеньев и гетерогенностью факторов риска, находящихся в сложных взаимоотношениях при анкилозирующем спондилите. В связи с этим актуален поиск новых путей развития кардиальной патологии у данной группы пациентов.

Научные исследования показывают то, что важная роль в патогенезе заболевания принадлежит иммунным клеткам, цитокинам. В научной литературе имеются работы о взаимосвязи между возникновением и прогрессированием данного заболевания с носительством однонуклеотидных полиморфизмов противо- и провоспалительных цитокинов. Данные о взаимосвязи сердечно-сосудистых событий с полиморфизмом генов цитокинов у больных АС до настоящего времени не были изучены.

Определенный вклад в патогенез сердечно-сосудистых нарушений вносит артериальная ригидность, известно, что повышение жесткости артериального русла является фактором риска формирования инсульта, ишемической болезни сердца, расслаивающей аневризмы аорты – частых причин смерти пациента. Вместе с тем, исследования о сосудистой жесткости при анкилозирующем спондилите немногочисленны, но научные данные позволяют предположить ассоциацию формирования артериальной ригидности с активностью системного воспаления, присущего этому заболеванию.

Таким образом, исследование показателей артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом во взаимосвязи с генетическими полиморфизмами некоторых цитокинов и особенностями клинической картины заболевания, выполненное Иващенко Наталией Фёдоровной, является актуальным и значимым для медицины.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором

результатов. В диссертационной работе Иващенко Н.Ф. впервые выявлена ассоциация артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом с клиническими и лабораторными параметрами активности заболевания, а также функциональными индексами.

Впервые выявлено, что у больных анкилозирующим спондилитом с отсутствием артериальной гипертензии артериальная ригидность проявляется повышением скорости распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте, ростом центрального систолического давления, центрального диастолического давления, центрального пульсового давления, индекса и давления аугментации, среднего систолического и среднего диастолического аортального давления. Автором описаны повышение среднесуточных и дневных показателей аортального давления, скорости распространения пульсовой волны минимальной, средней и максимальной за сутки, недостаточное снижение АД в ночное время, прямо взаимосвязанное с выраженностью воспалительной боли в спине у пациентов данной категории.

Впервые установлена высокая частота носительства гомозиготного генотипа AA гена ИЛ10-592CA, гомозиготного генотипа GG гена ФНО- α , гетерозиготного генотипа СТ полиморфизма 819СТ ИЛ-10 у больных анкилозирующим спондилитом европеоидной расы, уроженцев Забайкальского края в сравнении со здоровыми лицами. Автором впервые продемонстрировано то, что генотип СТ гена ИЛ10-819СТ, AA гена ИЛ10-592CA, аллель G и генотип GG гена ФНО α -308GA ассоциированы с высоким риском развития АС у лиц европеоидной расы, в то время, как носительство генотипа СС гена ИЛ10-819СТ, аллели А и генотипа GA гена ФНО α -308GA – с низким риском формирования данной патологии.

На основании бинарной логистической регрессии впервые установлены прогностические критерии повышения артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом (носительство полиморфизма 31ТС ИЛ1 β , возраст и рентгенологическая стадия сакроилиита).

Обоснованность научных положений и выводов. Научные положения и

практические рекомендации, сформулированные в диссертации Иващенко Н.Ф., обоснованы и доказаны достаточным количеством пациентов с использованием современных клинических, инструментальных и лабораторных методик.

Полученные результаты подвергались адекватной статистической обработке с использованием современных программ, применены методы сравнительного и корреляционного анализа, также проведена бинарная логистическая регрессия. Выводы полностью основаны на результатах собственных исследований, имеют несомненное научное и практическое значение.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности.

Научные положения диссертации Иващенко Н.Ф. полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни, а именно пункту 1 – «Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: дыхания, сердечно-сосудистой системы, пищеварения, почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний»; пункту 2 – «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований» и пункту 3 – «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов»

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики. В диссертационной работе раскрыты некоторые механизмы прогрессирования анкилозирующего спондилита и повышения сердечно-сосудистых рисков у данной категории больных. Установлены зависимости между индексами активности заболевания, показателями липидограммы и функциональными пробами, характеризующими подвижность позвоночника с центральным давлением и другими показателями сосудистой

жесткости. Расширены современные представления о клиническо-патогенетической роли сосудистой жёсткости при анкилозирующем спондилите, выявлен рост значений основных показателей артериальной ригидности у пациентов в отсутствии артериальной гипертензии.

Автором установлены генетические риски формирования анкилозирующего спондилита у лиц европеоидной расы жителей Забайкальского края респондентов Забайкальского края, установлены ассоциации между носительством генотипа СТ гена ИЛ10-819СТ, генотипа АА гена ИЛ10-592СА, аллели G и генотипа GG гена ФНО α -308GA и наличием патологии.

Разработана прогностическая модель своевременной стратификации риска повышения сосудистой жесткости и развития сердечно-сосудистых осложнений при АС, устанавливающая повышение артериальной ригидности в зависимости от возраста, рентгенологической стадии изменений крестцово-подвздошных суставов и носительства ИЛ1 β -31ТС.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Научная ценность и практическая значимость результатов работы Иващенко Н.Ф. предполагает их внедрение в учреждения практического здравоохранения как по профилям специальностей «терапия», «ревматология», «кардиология», «функциональная диагностика», а также использование в образовательном процессе подготовки студентов медицинских вузов, повышения квалификации специалистов.

Результаты исследования внедрены в учебную деятельность ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России кафедры пропедевтики внутренних болезней, кафедры поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, в лечебно-диагностическую практику терапевтического и кардиологического отделений стационара №1 ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» г. Читы.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том

числе 6 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus, Web of Science).

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Принципиальных замечаний к работе нет, при изучении диссертации выявлены некоторые вопросы, которые стоило бы обсудить при защите работы:

1. Чем объяснить выявленную в Вашем исследовании высокую распространённость недостаточного снижения периферического и аортального давления в ночные часы у больных анкилозирующим спондилитом?

2. Планируется ли более углубленное исследование генетических особенностей анкилозирующего спондилита во взаимосвязи с сердечно-сосудистой патологией?

Вопросы носят дискуссионный характер и не снижают общую положительную оценку работы.

Заключение. Диссертация Иващенко Наталии Фёдоровны «Артериальная ригидность и генетический полиморфизм некоторых цитокинов у больных анкилозирующим спондилитом», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи – по изучению показателей артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом во взаимосвязи с генетическими маркерами и особенностями клинической картины заболевания.

Диссертационная работа Иващенко Н.Ф. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России 11 января 2023 г. протокол № 6.

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой терапии,
гематологии и трансфузиологии
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Татьяна Ивановна Поспелова

Профессор кафедры терапии,
гематологии и трансфузиологии
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Елена Владимировна Зонова

ул. Красный проспект, д.52, г. Новосибирск, 630091
тел+7(383)2223204
e-mail: rectorngmu@yandex.ru

Подпись д-ра мед. наук, профессора Поспеловой Т.И. и д-ра мед. наук Зоновой Е.В. заверяю,
Ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
д-р мед. наук, профессор

М.Ф. Осипенко