

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Невзоровой Веры Афанасьевны на диссертацию Пашкевича Александра Владимировича на тему: «Клиническое значение полиморфизма генов эндотелиальной синтазы оксида азота, рецептора глюкагона, лептина и его рецептора у коморбидных больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

### **Актуальность темы диссертации**

Актуальность исследования сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) и бронхиальной астмы (БА) обусловлена их высокой распространенностью и значимым воздействием на здоровье населения. Оба заболевания представляют собой серьезные вызовы для системы здравоохранения как в России, так и на международном уровне. Увеличение случаев сахарного диабета 2 типа, как и рост заболеваемости бронхиальной астмой приводит к ухудшению качества жизни пациентов и повышению уровня инвалидизации населения. Коморбидность БА и СД 2 типа создает особую проблему, так как они могут взаимно усугублять течение друг друга. Например, наличие бронхиальной астмы может затруднять контроль гликемии у пациентов с СД 2 типа, в то время как СД 2 типа может ухудшать функцию внешнего дыхания и повышать риск обострений БА. Это подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике и терапии пациентов, страдающих одновременно от обоих заболеваний.

Активно изучаются клинико-патогенетические особенности коморбидного течения БА и СД 2. В то же время генетические маркеры коморбидности БА и СД 2 и их клиническое значение изучены недостаточно. Таким образом, исследование взаимосвязи между сахарным диабетом 2 типа и бронхиальной астмой является актуальным направлением в современной медицине, требующим дальнейшего изучения для разработки эффективных

стратегий профилактики и лечения, а также для улучшения качества жизни пациентов.

В связи с этим комплексное изучение клинико-лабораторных и инструментальных особенностей течения бронхиальной астмы в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, а также генетических предикторов неконтролируемого течения бронхиальной астмы при наличии сахарного диабета 2 типа, проведенное Пашкевичем Александром Владимировичем представляется актуальным, имеющим важное значение для науки.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендации, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа выполнена на хорошем научно-методическом уровне. Цель исследования сформулирована ясно, и касается изучения клинических, лабораторно-инструментальных и генетических особенностей у пациентов с коморбидным сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа и разработки модели прогнозирования вероятности неконтролируемого течения бронхиальной астмы при наличии сахарного диабета 2 типа.

Задачи вытекают из цели и подробно формулируют подходы к исследованию. Методы исследования современны, полностью адекватны цели и задачам исследования. Помимо тщательного клинического обследования проводилось генетическое исследование полиморфизмов G894T гена NOS3, Asn363Ser гена GCGR, G2548A в гене LEP, Arg223Gln в гене LEPR методом ПЦР среди пациентов с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа, проживающих в Забайкальском крае. Для анализа полученных данных применены современные методы статистической обработки данных.

Выводы в диссертации соответствуют поставленным задачам и закономерно вытекают из полученных результатов исследования. Положения, выносимые на защиту, соответствуют глубокому анализу полученных результатов, цели и выводам. Проведенный анализ работы позволяет

подтвердить достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

**Научная новизна положений, выводов и рекомендаций,  
сформулированных в диссертации**

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендации, сформулированных в диссертации Пашкевича Александра Владимировича, вытекает из дизайна исследования. Автором впервые была установлена распространенность полиморфизма гена синтазы оксида азота NOS3 (G894T), а также полиморфизмов Asn363Ser гена рецептора глюкагона GCGR, G2548A в гене лептина LEP и Arg223Gln в гене рецептора лептина LEPR у коморбидных пациентов с БА и СД 2 типа. Впервые проанализированы клиничко-лабораторные и инструментальные характеристики пациентов с сочетанным течением бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа. Установлена ассоциация между полиморфизмами G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота, Asn363Ser в гене рецептора глюкагона, Arg223Gln в гене рецептора лептина и G2548A в гене лептина с недостижением целевого уровня глюкозы в крови натощак, снижением показателей функции внешнего дыхания и плохим контролем бронхиальной астмы у коморбидных пациентов. Также впервые изучен вклад указанных полиморфизмов в повышение частоты встречаемости сахарного диабета 2 типа у пациентов с бронхиальной астмой.

**Теоретическая и практическая значимость выполненной  
диссертационной работы**

Результаты проведенного исследования способствуют углублению понимания роли генетических факторов в коморбидном течении сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы, а также в их клинических проявлениях. Автором раскрыта возможность идентификации пациентов, находящихся в группе высокого риска развития данной мультиморбидности, благодаря определению полиморфизмов G894T гена эндотелиальной синтазы оксида

азота, Asn363Ser в гене рецептора глюкагона, Arg223Gln в гене рецептора лептина и G2548A в гене лептина.

Разработана прогностическая модель, которая, принимая во внимание такие предикторы, как возраст, индекс массы тела, показатель функции внешнего дыхания (ОФВ1), уровень глюкозы в крови натощак и генотипы полиморфизма G894T гена NOS3, позволяет прогнозировать вероятность неконтролируемого течения бронхиальной астмы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Результаты данного исследования используются в лечебно-диагностическом процессе отделения пульмонологии ГУЗ «Краевая клиническая больница», а также в учебном процессе кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России.

### **Содержание и оформление диссертации.**

Диссертация Пашкевича А.В. выполнена в классическом варианте состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и библиографии, которая включает 240 источников. Общий объем диссертации содержит 148 страниц.

Введение включает актуальность и степень разработанности выбранной темы исследования. Цель и задачи диссертации логично сформулированы на основании выдвинутой научной гипотезы. Дизайн исследования спроектирован в точном соответствии с поставленной целью. В положениях, выносимых на защиту, и выводах отражены ключевые результаты исследования. Литературный обзор представлен полно с охватом современных аспектов проблематики и отражает современные данные о влиянии генетических факторов, влияющих на развитие бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа. Также отмечается роль оксида азота, лептина и глюкагона в патогенезе этих заболеваний.

В главе материалы и методы исследования подробно представлены описания применяемых методов, дизайн исследования, критерии включения и

исключения. Объем выборки достаточен для решения поставленных в работе задач (240 пациентов). В работе применены современные лабораторные и инструментальные методы исследования. При статистической обработке данных корректно использован широкий спектр современных статистических методов. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием отечественных реагентов и наборов праймеров.

Глава собственных исследований содержит подробное описание полученных автором результатов. Описывается прогнозирование риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы у коморбидных пациентов с диабетом 2 типа на основе клинических, лабораторных и генетических показателей. Представленные клинические примеры понятно дополняют изложенные результаты. Обсуждение полученных результатов приводится в завершающей главе в виде критического анализа собственных данных и сопоставления с результатами проведенных ранее исследований. Выводы полностью отражают суть диссертационного исследования и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации носят прикладной характер и касаются методов обследования у пациентов с наличием коморбидности БА и СД 2 типа.

По материалам выполненной диссертационной работы выполнено 6 научных трудов, из них 4 статьи — в рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций.

Содержание автореферата отражает основные положения диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки России.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

В плане проведения научной дискуссии требуют уточнения следующие вопросы:

1. Согласно представленным источникам литературы (240) 33% или 79 цитируемых источников давностью более 10 лет, кроме того часть из них относится к концу прошлого века. С чем связан такой выбор цитируемой литературы? Проблема коморбидности течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа привлекает внимание исследователей в последнее 10-летие. Или цитируемые источники имеют фундаментальное значение?
2. В представленных критериях исключения не указано наличие ожирения, которое является распространенным заболеванием при СД 2 типа и/или его ассоциации с бронхиальной астмой. В выборке отсутствует ожирение, показатели индекса массы тела соответствуют избыточной массе, что и включено в дальнейшем в прогностическую модель. Как вы объясните полученные данные? Это связано с особенностями вашей популяции? Или вы не включали в исследование лиц с ожирением?
3. Наибольший интерес при СД 2 типа имеют показатели окружности талии, увеличение которых связано с наиболее неблагоприятным метаболически активным вариантом даже при отсутствии клинически значимого ожирения, то есть у лиц с избыточной массой тела. Показатели ОТ не включены в анализируемые результаты вашего исследования. Это связано с примененной вами математической обработкой или есть какие-то другие причины?
4. Существует ли какая-то гипотеза, объясняющая приоритетное значение полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота в построении прогностической модели неконтролируемого течения бронхиальной астмы при ее сочетании с сахарным диабетом 2 типа? Проведенные ранее исследования в том числе с изучением полиморфизмов разнообразных генов в основном сосредоточены на лептине или его рецепторах.

## Заключение

Диссертация Пашкевича Александра Владимировича на тему: «Клиническое значение полиморфизма генов эндотелиальной синтазы оксида азота, рецептора глюкагона, лептина и его рецептора у коморбидных больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования содержится решение значимой научно-практической задачи по прогнозированию неблагоприятного клинического течения бронхиальной астмы при её сочетании с сахарным диабетом 2 типа, имеющей существенное значение для специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки) и медицины в целом.

Полученные автором научные результаты соответствуют п. 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», п.2 «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований» и п.3 «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов» паспорта специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в

действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а Пашкевич А.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Директор института Терапии и Инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Невзорова Вера Афанасьевна

690002, Приморский край, город Владивосток, Проспект Острякова, дом 2;  
Тел. 8 (423) 242-97-78; E-mail: [nevzorova@inbox.ru](mailto:nevzorova@inbox.ru)

« 11 » февраля 2025 г.

*передана проф. Невзоровой*  
*д.г.верелю* Проректор  
по научно-исследовательской деятельности  
ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России  
  
Маркелова Е.В.  
« 11 » февраля 20 25 г.

