

## **Отзыв**

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Друк Инны Викторовны 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 исследования**

Актуальность исследования определяется высокой распространенностью в общей популяции сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы, входящих в структуру ведущих хронических неинфекционных заболеваний, успешное управление которыми имеет важнейшее значение в снижении показателей нетрудоспособности и смертности населения Российской Федерации. Связь между бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа хорошо изучена с эпидемиологической и клинической точек зрения. Как эпидемиологические данные, так и повседневная медицинская практика демонстрируют сочетание различных типов сахарного диабета и бронхиальной астмы. Так, известно, что риск развития бронхиальной астмы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа более чем в два раза выше, чем у людей без диабета, однако недостаточно знаний о механизмах формирования коморбидности. В группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа показана важная роль ожирения и резистентности к инсулину в стимуляции чрезмерного провоспалительного иммунного ответа. Дискуссия о влиянии воспалительного процесса, связанного с бронхиальной астмой, на метаболизм углеводов, с одной стороны, и о влиянии хронической гипергликемии на выраженность и формирование особенностей воспаления у пациентов с бронхиальной астмой, с другой, продолжается. Актуальные данные свидетельствуют о том, что и бронхиальная астма, и сахарный диабет

2 типа взаимно влияют на клинические проявления, прогноз и терапевтические возможности. Сахарный диабет 2 типа у пациентов с бронхиальной астмой является важным сопутствующим заболеванием, вызывающим более тяжёлую форму заболевания с более высокой частотой обострений и обращений в отделения неотложной помощи. Ранее было показано, что сахарный диабет 2 типа в сочетании с обострением бронхиальной астмы негативно влияет на долгосрочную смертность пациентов. При этом в условиях ограниченности знаний о патогенезе коморбидности бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа закономерно продолжающиеся споры относительно эффективной и безопасной противоастматической и гипогликемизирующей терапии не позволяют выработать единый терапевтический подход к ведению пациентов этой группы.

Изучение генетических факторов, потенциально способных участвовать в развитии коморбидности и патогенеза бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа, имеет важное значение для понимания патогенеза указанных заболеваний и разработки индивидуализированных подходов к лечению бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа. Кроме того, изучение генетически обусловленной предрасположенности может быть основой для формирования групп риска возникновения и/или утяжеления течения коморбидной патологии. Однако, в частности, результаты исследований ассоциации между бронхиальной астмой и полиморфизмами генов-кандидатов на сегодняшний день противоречивы и, в целом, касаются разнородных групп пациентов.

Исследование взаимодействия между бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа является актуальным и необходимым для улучшения качества оказания лечебно-профилактической помощи пациентам указанной группы. Таким образом, тема проведенного Пашкевичем А.В. диссертационного исследования является актуальным и может способствовать совершенствованию подходов к лечению бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа, профилактике осложнений заболеваний.

## **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендации, сформулированных в диссертации**

Автором впервые установлена распространенность полиморфизма гена синтазы оксида азота *NOS3* (*G894T*) и полиморфизмов *Asn363Ser* гена рецептора глюкагона (*GCGR*), *G2548A* в гене лептина (*LEP*), а также *Arg223Gln* в гене рецептора лептина (*LEPR*) у пациентов с сочетанным течением бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа. Обнаружено что G-аллель полиморфного *G894T* гена эндотелиальной синтазы оксида азота, *Asn363Ser* гена рецептора глюкагона, *Arg223Gln* гена рецептора лептина, *G2548A* гена лептина связаны с увеличенной частотой встречаемости коморбидности бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа. Подтверждена значимая ассоциация между полиморфизмом *NOS G894T* и бронхиальной астмой. Установлено, что G-аллель гена *NOS3* (*G894T*), гена лептина (*G2548A*), гена рецептора лептина (*Arg223Gln*) ассоциирован с недостижением целевого уровня глюкозы крови натощак, с пониженным параметром функции внешнего дыхания ОФВ1 и плохим контролем бронхиальной астмы.

Системный анализ полученных результатов позволил выделить новые предикторы риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: возраст, индекс массы тела, показатель функции внешнего дыхания ОФВ1, уровень глюкозы крови натощак и генотип GG полиморфизма *G894T* гена *NOS3*.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В данном исследовании автором подробно описаны клинические, лабораторные и инструментальные характеристики коморбидного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа. Полученные результаты определяют значимость генетических факторов в формировании указанной

коморбидности. Продемонстрирована клиническая значимость определения полиморфизмов G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота, Asn363Ser в гене рецептора глюкагона, Arg223Gln в гене рецептора лептина и G2548A в гене лептина у пациентов с бронхиальной астмы и сахарным диабетом 2 типа. Разработанная математическая модель, учитывающая такие предикторы, как возраст, индекс массы тела, показатели функции внешнего дыхания, уровень глюкозы в крови натощак и GG генотип G894T полиморфизма гена *NOS3*, позволяет прогнозировать вероятность неконтролируемого течения бронхиальной астмы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

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

### **Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Цель работы четко сформулирована, отражает содержание диссертации. Научные выводы объективны, подробно аргументированы, логически вытекают из результатов исследования и соответствуют задачам. В работе использовались современные методы исследования, адекватные поставленным задачам. Сочетание высокоинформативных инструментальных и лабораторных методов исследования, безусловно, повышают значимость полученных результатов. Научная новизна, основные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы, обобщают главные достижения работы и исходят из анализа достаточного объема исследуемого материала. Автором использованы современные методики статистической обработки данных. По материалам исследования опубликовано 6 работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций.

## Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа Пашкевича Александра Владимировича построена по классическому типу изложения и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главу результатов собственных исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и список литературы.

Во введении автором достаточно полно аргументирована актуальность работы, представлены основные положения, выносимые на защиту, которые обоснованы научным материалом, результатами и выводами. Литературный обзор выполнен на основании анализа 240 научных источника и адекватно отражает современное состояние рассматриваемой исследователем научной задачи. Во второй главе автор приводит сведения о материалах и методах исследования, использованных в работе, представлен дизайн исследования. В работе использованы современные инструментальные, лабораторные и генетические методы исследования. В третьей главе, посвященной результатом собственным исследованиям, представлены полученные данные о клинических, лабораторных, инструментальных и генетических особенностях обследуемых больных, описана модель прогнозирования развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы у пациентов с сахарного диабета 2 типа. Также в работе содержится описание двух клинических наблюдений с оценкой индивидуального прогноза развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы на фоне сахарного диабета 2 типа. В обсуждении полученных результатов автор их критически оценивает, сопоставляет с данными других исследователей. Выводы соответствуют изложенному материалу, аргументированы и логично связаны с поставленными задачами исследования. Таким образом, научная новизна, основные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы, обобщают главные

достижения работы и исходят из анализа достаточного объема исследуемого материала.

Диссертационная работа изложена грамотным научным языком. Объем рукописи составляет 148 страниц, оформление и стиль изложения соответствуют требованиям, предъявляемым к научно-исследовательским работам. Автореферат в полной мере передает основное содержание диссертации.

В качестве замечаний к диссертационной работе следует отметить следующее. В диссертации и автореферате содержатся немногочисленные орфографические и стилистические ошибки, к последним, в частности, можно отнести отсутствие курсива в обозначении генов, а также упоминания «коморбидных пациентов» в начале формулировки вывода 2, а не перед клиническими характеристиками течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа. В главе 3 (страница 62, таблица 4) содержится ошибка расчета (значение  $\chi^2$  и уровень значимости  $p$ ) в строке сравнения групп по признакам «3 ступень базисной ингаляционной терапии бронхиальной астмы» и «высокие дозы ИГКС», что привело к ложному несоответствию с описанием табличного материала. Список литературы содержит относительно небольшое количество ссылок на отечественные работы (42) и включает 4 ссылки на собственные статьи, содержащие результаты диссертационного исследования, что некорректно и, исходя из логики изложения материала, избыточно. Указанные замечания носят преимущественно технический характер, не умаляют безусловных достоинств диссертационной работы.

В процессе ознакомления с работой возникли следующие вопросы:

1. Каким образом проводилось определение необходимого объема основной группы исследования и групп сравнения?

2. Присутствовала ли у пациентов изучаемых групп другая соматическая патология (помимо бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа), в частности другие хронические неинфекционные заболевания (ожирение, гипертоническая болезнь, атеросклеротические сердечно-сосудистые

заболевания) и/или патологические состояния (дислипидемия, гиперурикемия)?

3. Возможно ли соотнести полученные Вами результаты по клиническим особенностям коморбидного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа с известным эндотипом бронхиальной астмы у пациентов с ожирением?

4. Каково клиническое значение определения полиморфизма гена NOS3 в группе коморбидных пациентов при установленном тяжелом течении бронхиальной астмы, недостижении целевого уровня глюкозы крови, сниженных показателях функции внешнего дыхания, плохом контроле бронхиальной астмы?

### **Заключение**

Диссертация Пашкевича Александра Владимировича «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 соискателем 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 удовлетворяет требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (ред. От 16.10.24), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

ФГБОУ ВО «Омский государственный  
медицинский университет» Минздрава России,  
заведующая кафедрой внутренних болезней  
и семейной медицины ДПО  
доктор медицинских наук, д-р

Друк Инна Викторовна

Подпись доктора медицинских наук, д-р  
Друк И.В. заверяю:



начальник Управления кадровой  
политики и правового обеспечения

В.И. Луговой

«12» февраля 2025 года

РФ, 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, 12, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации