

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Хачерян Марии Камоевны «Клинико-патогенетическое значение молекул межклеточной адгезии: sE-selectin, sICAM-1 и полиморфизма C(786)T гена NOS3 при формировании диабетической кардиомиопатии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 - «Внутренние болезни» (медицинские науки)

Актуальность избранной автором темы

Общепризнанным является тот факт, что сахарный диабет (СД) представляет острую социальную проблему современного общества. Это обусловлено значительным ростом распространенности этого заболевания, высоким риском развития осложнений, в том числе кардиоваскулярной патологии, в частности, ишемической болезни сердца, инсульта, инфаркта миокарда и других. По данным большинства авторов, патология сердечно-сосудистой системы отмечается более чем у половины больных СД.

Согласно современным представлениям, диастолическая дисфункция, развивающаяся у молодых пациентов, страдающих СД 1 типа, является отражением метаболической кардиомиопатии и, по мере прогрессирования, приводит к глубоким нарушениям гемодинамики, сопровождающимися инвалидизацией, социальной дезадаптацией, вплоть до летального исхода.

Развитие сердечной недостаточности связано с повреждением не только миокарда, но и эндотелия сосудистой стенки. Эндотелиальная дисфункция играет определяющую роль в тромбообразовании, неоангиогенезе, ремоделировании сосудов, во внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов. Известно, что в качестве маркеров данного патологического процесса могут выступать изменения значений таких показателей как эндотелин-1, эндотелиальный ангиотензинпревращающий фермент, брадикинин, молекулы межклеточной адгезии, NO-синтетаза, информация об аминокислотном строении которых кодируется в структуре ДНК.

Таким образом, комплексное исследование клинико-патогенетических, генетических особенностей поражения сердца у данной категории пациентов является актуальным, позволяя разработать патогенетически обоснованные методы своевременной диагностики и послужить теоретической основой для создания средств профилактики и терапии сердечно-сосудистых осложнений при СД 1 типа.

Научная новизна исследования, положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации несомненны, установлены ассоциации между наличием аллеля Т гена NOS3 C(786)T и предрасположенностью к развитию СД 1 типа, между гомозиготным вариантом TT гена NOS3 C(786)T и риском развития диабетической кардиомиопатии, которая определялась по наличию диастолической дисфункции миокарда у молодых пациентов с СД 1 типа. Впервые показано, что у данной категории лиц повышается риск формирования диастолической дисфункции левого желудочка при повышении уровня sICAM-1 и sE-selectin в сыворотке крови.

Автором разработана модель прогнозирования риска формирования диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа, основанная на оценке новых параметров: сывороточное количество sICAM-1, полиморфизм гена NOS3 (C786T) и наличие диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии.

Теоретическая и практическая значимость работы бесспорны, установлена клинико-патогенетическая роль эндотелиальной дисфункции и генетических полиморфизмов в формировании кардиомиопатии у лиц, страдающих сахарным диабетом 1 типа. Автором продемонстрирована необходимость проведения комплексного обследования пациентов, включающего кардиоваскулярные тесты (с целью диагностики диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии), ЭхоКГ, а также лабораторные исследования уровня sE-selectin и sICAM-1 в сыворотке крови с целью ранней диагностики диабетической кардиомиопатии. На основании бинарного логистического многофакторного анализа разработана математическая модель оценки риска формирования кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация Хачерян Марии Камоевны изложена на 130 страницах машинописного текста и написана по классическому диссертационному плану хорошим научным языком. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследования, включающей восемь подглав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, обозначений и сокращений, списка литературы. Текст хорошо структурирован благодаря 26 таблицам и 1 рисунку, содержит клинические примеры, облегчающие понимание и, соответственно, практическое использование полученных логистических регрессионных моделей. Во введении обоснована необходимость и важность проведенного исследования,

приведены данные о научной новизне и практической значимости работы. Четко обозначена цель работы, вытекающие из нее задачи, представлены положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы весьма актуален, содержит 210 источников (128 отечественных, 82 иностранных), в том числе источники последних двух лет, логичен, характеризуется последовательностью изложения, тщательным анализом сведений зарубежных и отечественных исследователей по данной проблеме, подведением промежуточных итогов в каждом сегменте анализа научных данных. На основании приведенной информации автор создает убедительные теоретические предпосылки для собственного исследования.

В главе собственных исследований проанализированы особенности клинических, вегетативных и ЭхоКГ изменений у пациентов с СД 1 типа в зависимости от наличия или отсутствия диабетической кардиомиопатии. Приведены данные проведенного молекулярно-генетического исследования - описаны выявленные в группах ассоциации генотипов и аллелей генов (анализ ассоциации гена NOS3 C(786)T, T(-365)C гена POLG1 и HLA-DRB1), с развитием диабетической кардиомиопатии, описаны полиморфизм C(786)T гена NOS3 и его влияние на содержание NOS3 и NO_x его метаболитов в сыворотке больных с диабетической кардиомиопатией. Проделав большую клиническую и статистическую работу, докторант методом бинарной логистической регрессии разработала инновационную модель для прогнозирования риска развития диабетической кардиомиопатии у пациентов с СД 1 типа.

В главе «Обсуждение» интегрирован воедино анализ полученных результатов и актуальные литературные сведения. Пять выводов и практические рекомендации логичны и обоснованы. В «Заключении» автор кратко излагает результаты докторской диссертации.

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

Достоверность результатов научной работы подтверждается достаточным объемом исследования, использованием инновационных клинических подходов, высокотехнологичных инструментально-лабораторных, генетических методов, выполненных на современном оборудовании, адекватной статистической обработкой полученных данных с использованием программы «Statistics 21.0». Необходимо отметить и подход к диагностике кардиоваскулярной автономной диабетической нейропатии, которая в рамках докторской диссертации подтверждалась при обнаружении трех положительных диагностических прикроватных проб (изменение частоты сердечных сокращений при медленном глубоком

дыхании (6 в минуту), проба Вальсальвы, ортостатическая гипотензия), в то время как в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 2021г указано, что уже два положительных теста позволяют поставить диагноз. В рамках ЭхоКГ детально оценивались более 20 параметров, которые в последующем вошли в анализ.

Материалы исследования доложены в виде докладов на нескольких межрегиональных конференциях, съезде терапевтов Забайкальского края. Основные результаты диссертации опубликованы в 14 научных изданиях, из них 5 статей – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы сомнений не вызывают. Сформулированные задачи исследования соответствуют поставленной цели. Научные положения, выносимые на защиту, и выводы обоснованы, логически вытекают из полученных в ходе исследования данных.

Анализ представленной работы позволяет дать ей положительную оценку. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации Хачерян Марии Камоевны нет. В качестве пожелания - если частота встречаемости какой-либо позиции в данной группе равна нулю, (например, таблица 1, число пациентов с диабетической ретинопатией или нефропатией), то лучше писать цифру 0, а не прочерк, в противном случае не понятно при сравнении с чем получается число 0, отражающее достоверность отличий. Хотелось бы в главе «Материалы и методы», а не в подглаве собственных исследований видеть четкие критерии диабетической кардиомиопатии, поскольку ей, как таковой, и посвящена диссертационная работа. Не совсем понятно, зачем в главе «Материалы и методы» описывается инструментальная методика оценки вариабельности ритма сердца, если в последующем в диссертации, в том числе для оценки наличия диабетической нейропатии, она не используется.

С целью дискуссии предлагаю следующие **вопросы:**

1. Почему Вы включили в исследование пациентов со стажем заболевания от 3 лет, в то время как в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 2021г указано, что обследование на предмет выявления кардиоваскулярной автономной нейропатии оправдано спустя 5 лет после манифестации СД 1 типа. Считаете ли Вы, согласно результатам Вашего исследования, более раннее обследование целесообразным? В то

же время в практических рекомендациях Вы пишете о целесообразности тестирования с целью диагностики диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии при длительности заболевания более 5 лет.

2. Получали ли пациенты, включенные в исследование, какую-либо нейротропную терапию (витамины группы В, тиоктовую кислоту) – эти позиции не указаны в критериях исключения?
3. Оценивали ли Вы корреляции между наличием автономной диабетической нейропатии по данным функциональных проб с наличием ее клинических проявлений, прежде всего стойкой синусовой тахикардии?

Заключение

Диссертация Хачерян Марии Камоевны «Клинико-патогенетическое значение молекул межклеточной адгезии: sE-selectin, sICAM-1 и полиморфизма С(786)Т гена NOS3 при формировании диабетической кардиомиопатии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 «внутренние болезни» (медицинские науки) является самостоятельным научно-квалификационным исследованием, позволившим решить актуальную научную задачу по изучению клинических, кардиогемодинамических, лабораторных и некоторых генетических особенностей формирования кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа, что имеет теоретическую и практическую значимость для современной медицины.

Полученные соискателем научные результаты соответствуют п.1 – «изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: сердечно-сосудистых заболеваний, патологии респираторного, желудочно-кишечного тракта, болезни 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», п.3 – «совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов» паспорта специальности 3.1.18 «внутренние болезни» (медицинские науки).

Работа соответствует требованиям п. 9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от

24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

«08» июня 2022 г.

Доктор медицинских наук, доцент

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный

медицинский университет» Минздрава России,

профессор кафедры неотложной терапии

с эндокринологией и профпатологией

факультета повышения квалификации и

профессиональной подготовки врачей

Цыганкова Оксана Васильевна



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, +7(383)222-32-04, rector@ngmu.ru

Данные о докторе медицинских наук, доценте Цыганковой О.В. заверяю:



Ректор ФГБОУ ВО НГМУ

доктор медицинских наук, профессор

Маринкин Игорь Олегович

