

Отзыв официального оппонента на диссертацию

Хачерян Марии Камоевны на тему «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)

Тему диссертационного исследования Хачерян Марии Камоевны следует признать актуальной, поскольку сахарный диабет остается одним из самых распространенных заболеваний, масштабы чего приняли размеры неинфекционной пандемии. Особое внимание к этой проблеме объясняется тем, что сахарный диабет (СД) является одним из главных независимых факторов риска формирования сердечно-сосудистых патологий, которые становятся причиной инвалидизации, смерти более 60% больных данной категории. Так, у лиц, страдающих сахарным диабетом, в 2,5 раза чаще развивается застойная сердечная недостаточность по сравнению с пациентами без этой патологии.

Патофизиологические процессы, запускаемые при сахарном диабете, влекут за собой формирование ангиопатий, служащих морфологической основой кардиогемодинамических осложнений. Известно, что ключевую роль в развитии сосудистых осложнений при СД играет эндотелиальная дисфункция, при которой происходит снижение всех модулирующих функций эндотелия. Одним из распространенных и часто недостаточно диагностируемым осложнением СД является кардиальная автономная невропатия (КАН), которая ассоциируется с повышенной смертностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями, хроническим заболеванием почек у пациентов с СД. КАН некоторыми исследователями рассматривается как независимый фактор риска развития диабетической кардиомиопатии. Морфо-функциональные изменения миокарда, как основа кардиомиопатии, на ранних стадиях не сопровождаются субъективной клинической симптоматикой, а в дальнейшем закономерно завершаются нарушением сократительной функции левого желудочка и симптомной сердечной недостаточностью. Несмотря на указанные неблагоприятные последствия, диабетическая кардиомиопатия часто остается нераспознанной в течение длительного периода.

Это и обусловило *актуальность выбранной диссертантом темы* и определило цель представленной работы: на основании изучения особенностей клинического статуса пациентов с сахарного диабета 1 типа, содержания в крови маркеров эндотелиальной дисфункции (sICAM-1; sE-selectin; sP-selectin) и полиморфизма генов C(786)T NOS3,

T(365)C POLG1 и HLA-DRB1 разработать прогностические критерии развития диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа.

Научная новизна исследования, положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Автором впервые установлено то, что риск формирования диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 1 типа ассоциирован с увеличением уровней sICAM-1 и sE-selectin (маркеров эндотелиальной дисфункции) в сыворотке крови. Обнаружено, что аллель T гена *NOS3* C(786)T ассоциирован с развитием СД 1 типа, гомозиготный вариант TT гена *NOS3* C(786)T ассоциирован с увеличением риска развития диабетической кардиомиопатии. Системный анализ полученных результатов позволил выделить новые предикторы формирования диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа: показатели эндотелиальной дисфункции (sICAM-1), генетический полиморфизм гена *NOS3* (C786T).

Результаты проведенного исследования представляют **существенную теоретическую и практическую значимость**, так как:

- уточняют клинико-патогенетическую роль эндотелиальной дисфункции и генетических полиморфизмов в формировании диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа;

- устанавливают значимость своевременной диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии, определения уровня сывороточных маркеров эндотелиальной дисфункции для прогнозирования развития кардиомиопатии у этой категории пациентов.

- позволяют оценить риск формирования кардиомиопатии с помощью разработанной модели, учитывающей значения концентрации молекул межклеточной адгезии sICAM-1 в сыворотке крови больных, наличие генотип TT гена *NOS3*, наличие признаков диабетической кардиальной автономной нейропатии.

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, включая метод бинарного логистического анализа с пошаговым исключением признаков, проведенных при помощи языка R.

Содержание диссертации. Диссертация Хачерян Марии Камоевны 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, обозначения и сокращения, список литературы.

Во введении автором достаточно полно и убедительно обоснована актуальность работы, представлены основные положения, выносимые на защиту. Следует отметить, что задачи, поставленные в начале работы, полностью выполнены, а положения, выносимые на защиту, обоснованы научным материалом, результатами и выводами.

Литературный обзор выполнен путём анализа достаточного количества современных отечественных и зарубежных источников. Соискатель глубоко и всесторонне проработала доступную литературу, выделила нерешенные проблемы, на основе чего сформулировала цель исследования.

Вторая глава содержит сведения о материалах и методах исследования, использованных в работе. Этот раздел хорошо отражает значительный личный вклад диссертанта в решение научной задачи.

В главе, посвященной собственным исследованиям, автор описывает полученные данные о клинических, лабораторных и инструментальных особенностях обследуемых больных: характеризует распространенность осложнений, описывают показатели эхокардиографического обследования, величины маркеров эндотелиальной дисфункции, содержания оксида азота и эндотелиальной синтазы оксида азота у пациентов этой категории, рассматривает ассоциации гена *NOS3 C(786)T, T(-365)C* гена *POLG1* и *HLA-DRB1* с развитием диабетической кардиомиопатии, анализирует полиморфизм *C(786)T* гена *NOS3* и его влияние на содержание *NOS3* и *NOx* его метаболитов в сыворотке больных с диабетической кардиомиопатией, описывает модель прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 1 типа. Безусловным украшением диссертации является описание трех клинических наблюдений с оценкой индивидуального прогноза развития диабетической кардиомиопатии.

В обсуждении полученных результатов автор их критически оценивает, сопоставляет с данными других исследователей.

Выводы соответствуют изложенному материалу, положениям, выносимым на защиту, убедительно аргументированы и логично связаны с поставленными задачами исследования.

Работа изложена грамотным литературным языком и иллюстрирована 26 таблицами, одной диаграммой.

Объем рукописи (130 страниц), оформление и стиль изложения соответствуют требованиям к научно-исследовательским работам. Автор использовала достаточное количество литературных источников (210), в том числе последних лет.

Автореферат правильно и полно передает основное содержание диссертации.

Публикация результатов исследования. Основные результаты диссертационного исследования отражены в 14 печатных работах, из них 5 статьи – в ведущих рецензируемых журналах, определенных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней.

В качестве замечаний к диссертационной работе следует отметить следующее. В обзоре литературы встречаются медицинские «жаргонизмы» («вегетатика», «диабетики») и англицизмы («вентрикула»), единичные опечатки, диссонирующие с грамотным языком изложения в целом. В главе «Материалы и методы» не обсуждаются используемые автором методы диагностики диабетической кардиомиопатии, они вынесены в первую подглаву собственных исследований («Клиническая характеристика больных»), как и описание стадий диабетической ретинопатии, нефропатии и классификации нейропатии, что несколько нарушает логику изложения и выглядит скорее, как техническая ошибка. В главе собственных исследований в табличном материале представляется достигнутый уровень статистической значимости, но не указываются значения тестовой статистики (значения критерия Краскела-Уоллиса), не уточняются проведенные автором и обсуждаемые в тексте результаты апостериорных сравнений (значение критерия Манна-Уитни и достигнутый уровень статистической значимости в трех и более группах). Учитывая обсуждаемые выше известные клинические особенности рассматриваемой патологии (бессимптомность или малосимптомность), в подглаве «Клиническая характеристика больных» было бы целесообразно более подробно изложить клинический статус пациентов, возможно, сделав акцент на упоминаемом далее бессимптомном течении диабетической кардиомиопатии. На мой взгляд, это еще больше подчеркнуло бы несомненную научно-практическую значимость избранной темы в контексте обязательной необходимости углубленного обследования пациентов и индивидуальной оценки прогноза развития кардиомиопатии. По правилам написания обозначения генов, аллелей, генотипов и гаплотипов следует писать курсивом, термин «аллель» предпочтительно использовать в мужском роде, что не учтено

в работе. Указанные замечания носят преимущественно технический характер и не умаляют ее научно-практической значимости.

Считаю целесообразным задать диссертанту следующие вопросы в рамках научной дискуссии:

1. Какова доля пациентов подросткового возраста в изучаемой Вами группе и есть ли, по Вашему мнению, влияние этого факта на интерпретацию результатов?

2. Какой вклад, по Вашему мнению, в результаты исследования, касающиеся показателей функции эндотелия, вносит неудовлетворительный контроль сахарного диабета? Возможно ли применение Вашего метода определения прогноза развития диабетической кардиомиопатии у пациентов с СД1 и целевым уровнем HbA1c?

3. По Вашему мнению, какие методы диагностических и/или лечебно-профилактических вмешательств необходимы для пациентов с СД1 и выявленным высоким риском диабетической кардиомиопатии?

Заключение. Диссертация Хачерян Марии Камоевны «Клинико-патогенетическое значение молекул межклеточной адгезии: sE-selectin, sICAM-1 и полиморфизма C(786)T гена NOS3 при формировании диабетической кардиомиопатии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. – внутренние болезни (медицинские науки), является законченным самостоятельным научно-квалификационным исследованием, в котором на основании новых результатов, полученных автором, раскрыты клинико-патогенетические особенности формирования кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа, а также разработаны прогностические критерии её развития, что позволяет квалифицировать результаты исследования, как новое решение научной задачи в области внутренних болезней и медицины в целом.

Полученные соискателем научные результаты соответствуют 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).

Диссертационная работа удовлетворяет требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (ред. от 11.09.2021), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее

автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – «внутренние болезни» (медицинские науки).

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



Друк Инна Викторовна

14 июня 2022 г.

83812492085

644099, Российская Федерация, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12
osma-genpract@yandex.ru

