

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО

«Иркутский государственный  
медицинский университет»

Минздрава России,

д.м.н., профессор

Малов И.В.



18 ноября 2011

### Отзыв

ведущей организации на диссертацию Хачерян Марии Камоевны  
**«Маркеры эндотелиальной дисфункции и полиморфизм C(786)T гена  
NOS3 при формировании диабетической кардиомиопатии у больных  
сахарным диабетом 1 типа», представленную на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. –  
внутренние болезни (медицинские науки)**

#### Актуальность темы выполненной работы

Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных заболеваний в мире. Актуальность проблемы сердечно-сосудистых осложнений при этой патологии обусловлена высокой частотой случаев их развития, снижением качества жизни пациентов, потерей трудоспособности, смертностью. Одним из наименее изученных осложнений сахарного диабета является диабетическая кардиомиопатия (ДКМП) у больных СДЖ 1 типа, лежащие в основе патологические механизмы ее формирования кардиомиопатии остаются до конца не ясными.

Несомненно, главный патологический триггер — это состояние хронической гипергликемии, сопровождающееся формированием эндотелиальной дисфункции макро- и микрососудистого русла. В то же время следует предположить, что существуют генетические детерминанты, наличие которых у больных СД 1 типа ассоциировано с развитием ДКМП. Не вызывает сомнений о необходимости изучения патологических молекулярных механизмов формирования ДКМП у больных СД 1 типа, которые приводят к метаболическим сдвигам на фоне окислительного стресса, активации молекул межклеточной адгезии, нарушению цитокинового ответа, оказывающего провоспалительный, проапоптотический эффекты на фоне гипергликемии. Однако патогенетические механизмы формирования кардиомиопатии у больных СД 1 типа во взаимосвязи с

полиморфными генетическими маркерами, в частности C(786)T NOS3, T(365)C POLG1 и HLA-DRB1, нарушениями в регуляции синтеза молекул межклеточной адгезии sICAM-1; sE-selectin; sP-selectin мало изучены.

В настоящее время быстро развивающимся направлением здравоохранения становится персонализированная медицина, основанная на одновременно интегрированном и индивидуальном для каждого пациента подходе к анализу возникновения и течения заболевания, в том числе, с учетом генетических аспектов. Таким образом, комплексное исследование генетических маркеров, клинико-патогенетических особенностей поражения сердца у больных СД 1 типа является актуальным и позволит в перспективе разрабатывать патогенетически обоснованные методы своевременной диагностики, профилактики и возможные пути терапии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

В связи вышеизложенным не вызывает сомнения актуальность диссертационной работа Хачерян Марии Камоевны «Маркеры эндотелиальной дисфункции и полиморфизм C(786)T гена NOS3 при формировании диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа», направленной на изучение особенностей клинического течения ДКМП у больных СД 1 типа и ассоциации маркеров эндотелиальной дисфункции (sICAM-1; sE-selectin; sP-selectin) и полиморфизма генов C(786)T NOS3, T(365)C POLG1 и HLA-DRB1с формированием специфического поражения сердца.

#### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором было проведено исследование, в ходе которого, были получены новые сведения о некоторых патогенетических закономерностях поражения сердца при СД 1 типа и впервые установлено, что увеличение уровня межклеточных молекул адгезии sICAM-1 и sE-selectin в сыворотке крови свидетельствует о повышенном риске формирования диастолической дисфункции левого желудочка.

В диссертационной работе Хачерян Марии Камоевны на основании проведенного исследования 140 больных СД 1 типа выявлено важное значение генетических факторов в формировании ДКМП при сахарном диабете 1 типа гена NOS3 C(786)T аллель Т, а также аллеля 03 гена HLA-DRB1с. В работе применены информативные современные клинико-лабораторные, генетические и инструментальные методы исследования.

Впервые, на основе метода бинарного логистического анализа с пошаговым исключением признаков, проведенных при помощи языка R,

разработана модель прогнозирования риска формирования диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа (с учётом анализа параметров эндотелиальной дисфункции (sICAM-1), генетического полиморфизма гена NOS3 (C786T), диагностики кардиоваскулярной нейропатии). Определено, что прогностической значимостью в развитии ДКМП у больных СД 1 типа обладают наличие у пациента диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии, аллели T гена NOS3, а также увеличение содержания в крови молекулы межклеточной адгезии-1.

### **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность научных результатов, полученных в ходе выполнения диссертационной работе Хачерян М.К., подтверждается высоким методическим уровнем дизайна и методов исследования, а также достаточным объемом выборки пациентов. В качестве теоретической и методологической базы исследования использовались основополагающие работы отечественных и зарубежных авторов, а также новейшие данные по изучаемой теме. Автором четко сформулированы цель и задачи диссертационного исследования. Клинические, лабораторные, генетические и инструментальные методы исследования, которые были применены диссертантом, современны, информативны и соответствуют целям и задачам диссертационной работы. Выводы логично вытекают из полученных результатов и отражают суть проведенного исследования. На основании полученных результатов автором найдены факторы риска развития ДКМП у больных СД 1 типа, определен генотип гена NOS3 C(786)T, который выявлялся на 22,7% чаще в группе больных с диабетической кардиомиопатией, а также более высокая частота присутствия аллеля 03 гена HLA-DRB1 при диастолической дисфункцией левого желудочка, чем у пациентов СД 1 типа без нее. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации достаточно аргументированы и обосновываются результатами исследования автора. По материалам выполненных исследований опубликованы в 13 научных изданиях, из них 4 статьи – в рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность и целостность**

Диссертация написана в традиционной форме и построена по общепринятым принципам научной работы. Исследование изложено на 130 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы,

описания материалов и методов исследования, восьми подглав, объединённых в главу «Результаты собственных исследований», обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, обозначений и сокращений, списка литературы, иллюстрирована 26 таблицами, одной диаграммой. Список литературы включает 128 публикаций отечественных и 82 – зарубежных авторов.

В главе «Введение» автором изложена актуальность изучаемой проблемы. В обзоре литературы представлены механизмы поражения сердца при СД I типа, патогенетические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции, генетические предикторы формирования ДКМП. В главе «Материалы и методы» даны критерии включения и не включения пациентов в исследование, а также методы статистической обработки данных, представлен дизайн работы, клинико-лабораторные, генетические и инструментальные методы исследования. Глава «Результаты собственных исследований» включает диагностические тесты выявления диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии, далее анализ ЭХО-КГ, который показал, что осложнение ДКМП в виде диастолической дисфункции встречается у 34 больных СД, что составляет 24,3% от общего количества лиц с СД I типа. Далее представлен анализ содержания маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с СД I типа и анализ ассоциации гена NOS3 C(786)T, T(-365)C гена POLG1 и HLADRB1 с развитием ДКМП. Описаны 3 клинических случая, в которых представлен индивидуальный расчет вероятности развития ДКМП на основе прогностической модели. Сформулированные автором выводы аргументированы и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации носят прикладной характер и направлены на совершенствование методов прогнозирования развития ДКМП у больных СД I типа. Диссертационная работа носит законченный характер. Автореферат отражает суть и содержание диссертации, а также основные научные выводы.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В исследовании получены новые данные о клинико-патогенетических закономерностях развития ДКМП при СД I типа, в частности, о значении эндотелиальной дисфункции и о роли полиморфизмов в генах, ассоциированных с формированием ДКМП.

Автором обозначены факторы риска формирования кардиомиопатии у лиц, страдающих СД I типа, что демонстрирует необходимость прицельной

диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии, лабораторной оценки параметров эндотелиальной дисфункции.

Разработана новая модель прогнозирования риска поражения сердца у больных СД 1 типа, включающая показатели сывороточных молекул межклеточной адгезии (sICAM-1), факт развития диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии, наличие аллеля T гена NOS3.

Практическая значимость работы заключается, что в последующем данные проведенного исследования помогут реализовать принципы персонализированной медицины (на основе знаний о геномных данных вероятности возникновения того или иного заболевания, идентификации биомаркеров различной молекулярной природы) для конкретного пациента в целях ранней диагностики и выбора оптимальной тактики ведения для предотвращения прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации**

Практические рекомендации, представленные в диссертации, имеют высокую ценность. Результаты исследования могут быть использованы во врачебной практике терапевтов, эндокринологов, кардиологов, специалистов функциональной, лабораторной диагностики), занимающихся наблюдением и лечением больных СД 1 типа.

Кроме того, новые данные о клинико-патогенетических особенностях поражения сердца при сахарном диабете 1 типа и возможности ранней диагностики кардиальных нарушений у данной категории больных могут быть использованы в образовательном процессе на кафедрах терапевтического, диагностического профиля, как при реализации программ высшего профессионального образования, так и на уровне послевузовского и дополнительного профессионального образования.

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику стационаров: отделения нефро-эндокринологии ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД Медицина» города Чита» и эндокринологического отделения ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Чита, а также в научную педагогическую работу кафедр госпитальной терапии и эндокринологии, поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

При знакомстве с диссертационной работой обнаружены стилистические погрешности и ошибки технического плана при

компьютерном наборе текста диссертации, принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет.

Вопросы к работе:

1. Объясните выбор именно генов C(786)T NOS3, T(365)C POLG1 и HLA-DRB1, как возможных генов-предикторов ДКМП у больных СД 1 типа, сопровождающегося абсолютным дефицитом инсулина.
2. Существует ли вероятностная связь аллеля 03 гена HLA-DRB1 и/или гена NOS3 C(786)T генотип TT с диабетическим микроангиопатиями (диабетическая нефропатия и ретинопатия)? Уточните методику детекции гена HLA-DRB1
3. Каковы на ваш взгляд возможные методы коррекции состояния эндотелиальной дисфункции на сегодняшний день у больных СД 1 типа в качестве профилактики развития диабетического поражения сердца (кроме достижения гликемического целевого контроля у больных).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Хачерян Марии Камоевны на тему «Маркеры эндотелиальной дисфункции и полиморфизм C(786)T гена NOS3 при формировании диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. – внутренние болезни (медицинские науки), выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Серебряковой Ольги Владимировны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное научно-практическое значение для специальности «внутренние болезни» и медицины в целом, в которой разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи по установлению некоторых клинко-патогенетических особенностей поражения сердца при сахарном диабете 1 типа, оценке маркеров эндотелиальной дисфункции, полиморфизма генов C(786)T NOS3, T(365)C POLG1 и HLA-DRB1, разработке прогностических критериев развития диабетической кардиомиопатии у данной категории больных.

Указанная область исследования соответствует паспорту специальности 3.1.18. – внутренние болезни (медицинские науки), а именно

п. 1 «изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: сердечно-сосудистых заболеваний, патологии респираторного, желудочнокишечного 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».

По своей актуальности, новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и выводов, представленная диссертационная работа соответствует 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 диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – «внутренние болезни» (медицинские науки).

Отзыв заслушан и обсужден на заседании кафедры эндокринологии, клинической фармакологии и иммунологии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России 17 ноября 2021 г., протокол №5.

Отзыв составила:

Заведующая кафедрой эндокринологии,  
клинической фармакологии и иммунологии  
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный  
медицинский университет» Минздрава России,  
д.м.н., профессор

Хамнуева Лариса Юрьевна

РФ, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1  
+7 (3952) 24-38-25  
Факс: +7 (3952) 24-38-25  
rektorat@ismu.baikal.ru  
http://ismu.baikal.ru

Подпись д.м.н., профессора Хамнуевой Л.Ю. заверяю,  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор И.Ж. Семинский

ноября 2021 года

Подпись *Хамнуевой, Семинский* заверяю  
Специалист по кадровой работе  
*С.И. Алексеева*  
«18» ноября 2021 г.

