

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования

**«ТИХООКЕАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»**

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России)

пр-т Острякова 2,
г. Владивосток, 690002,
телефон: 8(423)2-451-736,
(факс) 8(423)2-429-750

E-mail: mail@tgmu.ru

ОКПО01962899, ОГРН1022501895877

ИНН2538017661, КПП253801001

« 04 » 02. 2023 № 338

УТВЕРЖДАЮ

Ректор

Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования

«Тихоокеанский государственный
медицинский университет»

Министерства

здравоохранения

Российской Федерации,

д.м.н., профессор, член-корр. РАН



Отзыв ведущей организации

**Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации на диссертационную работу Троицкой Натальи Игоревны по
теме:**

**«Механизмы развития нарушений микроциркуляции при синдроме
диабетической стопы», представленную к защите на соискание ученой
степени доктора медицинских наук по специальности
3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)**

Актуальность темы диссертационного исследования. Синдром диабетической стопы является одним из грозных осложнений сахарного диабета, при котором протекают сложные патофизиологические процессы, приводящие к развитию трофических язв. Ссылаясь на современные научные исследования, патогенез заболевания базируется на нарушении функции сосудов микроциркуляторного русла, связанного с изменением состояния сосудистого эндотелия, процессами гликозилирования белков базальной мембраны, повышенным тромбообразованием. Несмотря на многочисленные

исследования, остается открытым вопрос о регуляции механизмов нарушения микроциркуляции. В научных публикациях имеются немногочисленные труды, посвященные данному вопросу. При синдроме диабетической стопы в тканях происходят необратимые изменения, приводящие к формированию язв, замедлению процессов репарации тканей. В дальнейшем происходит присоединение вторичной инфекции, развивается некроз, что требует выполнения травматичных операций, сопровождающихся высокой летальностью. В результате наступает значительная утрата трудоспособности или стойкая инвалидность.

В ряде научных работ широко представлена роль маркеров дисфункции эндотелия, протромботических факторов в развитии микроциркуляторных нарушений при различных патологических состояниях, сопровождающихся нарушениями микроциркуляции, в том числе и при синдроме диабетической стопы. Подробно описаны механизмы влияния различных биологически активных веществ на состояние микрососудов. Однако остается целый ряд нерешенных вопросов о закономерностях, значении генетических факторов и механизмах реализации нарушений микроциркуляторного русла при синдроме диабетической стопы. Таким образом, проведенное исследование Троицкой Н.И. по выявлению патогенетической роли маркеров дисфункции эндотелия, полиморфизмов генов факторов регуляции сосудистого тонуса, рецепторов тромбоцитов, ремоделирования сосудистой стенки, протромботических факторов в развитии микроциркуляторных нарушений при синдроме диабетической стопы актуально для патологической физиологии и медицины в целом, и раскрывает перспективы дальнейшего изучения патогенеза, методов ранней диагностики указанного осложнения сахарного диабета.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Поставленная автором цель – установить механизмы реализации полиморфизмов генов-кандидатов факторов регуляции сосудистого тонуса, ремоделирования сосудистой стенки и гемостаза в развитии нарушений

микроциркуляции при синдроме диабетической стопы у больных сахарным диабетом 2-го типа - полностью отражает суть работы. Четко сформулированные задачи определяют дизайн и алгоритм выполнения исследования. Теоретические основы, методология и методы исследования Троицкой Н.И. базируются на достоверных материалах. В работе использовано достаточное количество современной литературы, в том числе зарубежной.

Защищаемые положения диссертационного исследования обоснованы и доказаны достаточным объемом выборки пациентов, а также высоким методическим уровнем современных клинических, инструментальных и лабораторных методик. Полученные результаты исследования обработаны адекватными методами статистического анализа с применением корреляционного, регрессионного и ROC анализов. Иллюстративный материал нагляден и качественно оформлен. Выводы по исследованию имеют высокую научную и практическую значимость.

Результаты исследования широко представлены и доложены на научно-практических конференциях Российского, международного и регионального уровней. По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, написанных лично автором (4 работы), остальные – в соавторстве. Из них 13 статей – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки, 6 работ – в научной базе Scopus, 2 патента на изобретение и 2 программы для ЭВМ. Остальные научные работы опубликованы в виде тезисов и статей в сборниках российских, и межрегиональных научных конференций.

Публикации и автореферат полностью отражают результаты диссертационного исследования.

Научная новизна диссертационной работы. Данные, полученные в результате проведенного исследования, являются новыми и расширяют имеющиеся знания о патогенезе микроциркуляторных нарушений при синдроме диабетической стопы. Троицкой Н.И. впервые выявлено, что при

развитии синдрома диабетической стопы имеются различные изменения микрокровотока как вне стопы, так и на стопе. Новыми являются данные о том, что на уровне системы микроциркуляции вне стопы при синдроме диабетической стопы отмечаются более существенные изменения активных и пассивных компонентов регуляции сосудистого тонуса.

Диссертантом получены новые сведения об отсутствии значимого вклада молекулярных механизмов развития дисфункции эндотелия в возникновении нарушений микроциркуляции локально в органе-мишени при развитии синдрома диабетической стопы, доказана их значимая роль в развитии нарушений микроциркуляторного русла на системном уровне при сахарном диабете 2 типа.

Впервые получены факты, свидетельствующие о связи полиморфного варианта T/C генотипа T1565C гена ITGB3 с риском развития синдрома диабетической стопы. Новыми являются данные, свидетельствующие, что генотип G/G полиморфизма A8202G гена MMP9 у мужчин предрасполагает к развитию синдрома диабетической стопы, но не влияет на возникновение данного осложнения у женщин. Автором установлено, что носительство генотипа C/C полиморфизма A1298C гена MTHFR у женщин ассоциировано с протективным эффектом относительно развития указанного осложнения сахарного диабета.

Установлено, что у носителей полиморфизма C634G гена VEGFA при развитии синдрома диабетической стопы существенно снижается кровоток в нутритивном звене микроциркуляции. При наличии полиморфизма A8202G гена MMP9 отмечается более выраженная ишемия за счет сосудистого спазма. На основании изучения состояния микроциркуляторного русла при различных вариантах полиморфизма T1565C гена ITGB3 и полиморфизма A1298C гена MTHFR автором определены новые закономерности изменений показателей микрокровотока.

Приоритетными являются сведения о влиянии полиморфизмов C786T гена eNOS, Lys198Asn гена END1, A8202G гена MMP9 на уровень

метаболитов оксида азота, эндотелина-1, матриксной металлопротеиназы 9 при синдроме диабетической стопы, что подтверждает вклад этих веществ в патогенез локальных изменений микроциркуляции при синдроме диабетической стопы.

Значимость для науки и практической деятельности, полученных соискателем результатов. Автором установлены принципиально новые закономерности формирования нарушений в микроциркуляторном русле при развитии синдрома диабетической стопы системно и локально.

Соискателем уточнена роль полиморфных вариантов С786Т генов eNOS, Lys198Asn гена END1, T1565C гена ITGB3, G1691A гена FV, G20210A гена FII, A8202G гена MMP9, C634G гена VEGFA, A1298C гена MTHFR в развитии микроциркуляторных нарушений при синдроме диабетической стопы.

Автором убедительно переставлены данные, полученные при комплексном изучении изменений состояния микроциркуляторного русла, молекулярных маркеров дисфункции эндотелия, матриксной металлопротеиназы 9 и носительства полиморфизмов генов регуляции сосудистого тонуса, рецепторов тромбоцитов, ремоделирования сосудистой стенки и протромботических факторов, способствующие расширению фундаментальных знаний об их патофизиологической роли в развитии синдрома диабетической стопы.

Соискателем предложены способы прогнозирования развития синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом на основании показателей микроциркуляторного русла, исследованных методом лазерной доплеровской флоуметрии в различных точках, позволяющие индивидуально оценивать риск развития указанного осложнения сахарного диабета 2 типа.

Структура, содержание работы, ее завершенность и оформление

Диссертация Троицкой Н.И. выполнена в традиционном стиле, построена по классическому принципу. Работа изложена на 252 страницах, состоит из введения, глав обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов,

заклучения, выводов, перспектив дальнейшей разработки темы, списка условных сокращений, списка литературы из 333 наименований (174 отечественных и 159 иностранных источников). Работа проиллюстрирована 61 таблицей, 13 рисунками и 3 схемами. В целом работа производит весьма положительное впечатление как стилем изложения материала, логичностью, так и грамотностью.

В разделе «Введение» автором аргументированно представлена актуальность изучаемой проблемы, степень разработанности темы исследования, сформулированы цель и задачи, четыре положения, выносимые на защиту, охарактеризована научная новизна, теоретическая и практическая значимость, кратко описаны методология и методы исследования, приведена информация о степени достоверности и апробации результатов исследования.

В главе «Обзор литературы» автором подробно изложены современные представления об этиологии, факторах риска, патогенезе синдрома диабетической стопы, методах исследования микроциркуляторного русла, генах-кандидатах сахарного диабета 2 типа и синдрома диабетической стопы, вклада полиморфизмов генов в развитие указанного осложнения сахарного диабета. Обзор выполнен с использованием достаточного объема современных источников. Автором сделаны рациональные обобщения и представлен перечень дискуссионных вопросов, касающихся проблематики нарушений микроциркуляторного русла в патогенезе синдрома диабетической стопы.

Глава «Материалы и методы» подробно описывает дизайн исследования, критерии включения и исключения для групп пациентов, методы получения биологического материала и методики исследования, использованные диссертантом. Все применяемые в диссертационном исследовании методы являются современными, методически обоснованными и соответствуют задачам исследования. Практический материал достаточный, что не вызывает сомнений в достоверности полученных результатов. Статистическая

обработка материала проведена с применением современных и адекватных задачам прикладных программ и методов статистического анализа.

Глава «Результаты исследования» изложена четко и грамотно. В ней отражены данные о состоянии микроциркуляторного русла при различных вариантах течения сахарного диабета 2 типа в точках на тыле и 1 пальце стопы и в отдаленной точке на предплечье, об уровне маркеров эндотелиальной дисфункции (нитратов, нитритов, эндотелина-1, гомоцистеина, матриксной металлопротеиназы 9) в системном кровотоке при развитии синдрома диабетической стопы, о частоте носительства генов, кодирующих факторы регуляции сосудистого тонуса (С786Т гена eNOS, Lys198Asn гена EDN1), рецепторов тромбоцитов (Т1565С (Leu33Pro) гена ITGB), ремоделирования сосудистой стенки (С634G гена VEGFA, А8202G гена MMP9), протромботических факторов (G1691A гена FV, G20210A гена FII, А1298С гена MTHFR). Автор описывает взаимосвязь полиморфизмов ряда генов (С786Т гена eNOS, Lys198Asn гена EDN1, Т1565С гена ITGB, С634G гена VEGFA, А8202G гена MMP9, А1298С гена MTHFR) с изменениями состояния микроциркуляторного русла при синдроме диабетической стопы; зависимость уровня метаболитов оксида азота, эндотелина-1, матриксной металлопротеиназы 9, гомоцистеина от полиморфизмов С786Т гена eNOS, Lys198Asn гена EDN1, А8202G гена MMP9, А1298С гена MTHFR, анализирует влияние полиморфизмов генов факторов регуляции сосудистого тонуса, ремоделирования сосудистой стенки и гемостаза на развитие синдрома диабетической стопы. Автором приводятся модели прогнозирования развития синдрома диабетической стопы на основе микроциркуляторных изменений. Все результаты исследований иллюстрированы графиками и таблицами.

В главе «Обсуждение результатов и заключение» автором подробно и логично проанализированы собственные результаты в сравнении с данными мировой литературы. Троицкой Н.И. обоснованы новые закономерности формирования нарушений в микроциркуляторном русле системно и локально у пациентов с синдромом диабетической стопы. Представлена и уточнена роль

полиморфных вариантов C786T генов eNOS, Lys198Asn гена END1, T1565C гена ITGB3, G1691A гена FV, G20210A гена FII, A8202G гена MMP9, C634G гена VEGFA, A1298C гена MTHFR в развитии микроциркуляторных нарушений при синдроме диабетической стопы.

Описаны сведения, касающиеся выявленных взаимосвязей между содержанием маркеров дисфункции эндотелия, матриксной металлопротеиназы 9 и полиморфизмами генов eNOS и MMP9 при развитии синдрома диабетической стопы, которые формируют новые знания о механизмах развития микроциркуляторных нарушений в развитии синдрома диабетической стопы.

Объяснены данные, полученные при комплексном изучении изменений состояния микроциркуляторного русла, молекулярных маркеров дисфункции эндотелия, матриксной металлопротеиназы 9 и носительства полиморфизмов генов регуляции сосудистого тонуса, рецепторов тромбоцитов, ремоделирования сосудистой стенки и протромботических факторов, что способствует расширению фундаментальных знаний об их патофизиологической роли, в том числе в развитии синдрома диабетической стопы.

В конце главы приводится схема «Механизм нарушения микроциркуляции при носительстве генотипа T/C полиморфизма T1565C гена ITGB3», показывающая пути реализации носительства полиморфизма T1565C гена ITGB3 при микроциркуляторных нарушениях при развитии синдрома диабетической стопы. В схеме «Влияние изучаемых полиморфизмов генов на патогенез нарушений микроциркуляции в зависимости от пола» автором приводятся механизмы реализации микроциркуляторных нарушений при синдроме диабетической стопы у мужчин с носительством A8202G гена MMP9.

Выводы логично вытекают из результатов исследования, отвечают на поставленные задачи.

Работа Троицкой Н.И. изложена грамотным научным языком, обладает внутренним единством и соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации и подготовлен в соответствии с требованиями ВАК Министерства образования и науки РФ. Принципиальных замечаний по представленному исследованию не возникло.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Практическая значимость и научная новизна результатов диссертационного исследования Троицкой Н.И. обосновывают их использование в процессе обучения студентов и ординаторов при проведении практических занятий на кафедре патологической физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, внедрение в лечебно-диагностическую работу отделения гнойной хирургии ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы Забайкальского края и рекомендуется к более широкому внедрению.

Дальнейшее изучение генетически-опосредованных механизмов нарушений микроциркуляторного русла при синдроме диабетической стопы позволит экстраполировать полученные данные и на другие осложнения сахарного диабета 2 типа. Указанное направление является перспективным для последующей разработки темы исследования с целью формирования патогенетического обоснования персонафицированной профилактики развития изучаемой патологии, что будет способствовать значительному снижению частоты неблагоприятных исходов заболевания, в том числе летальности и инвалидизации, повышению качества жизни и активному долголетию.

Заключение. Диссертация Троицкой Натальи Игоревны на тему: «Механизмы развития нарушений микроциркуляции при синдроме диабетической стопы», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

(медицинские науки) является завершенной научно-квалификационной работой, соответствует п. 1 «Исследование особенностей этиологических факторов, вызывающих развитие повреждения, и характера их воздействия на уровне клеток, органов и систем организма», п. 2 «Изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний», п. 3 «Изучение механизмов системных изменений при локальном повреждении и закономерностей генерализации патологических процессов», п. 6 «Изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин и механизмов развития неполного выздоровления и формирования хронического течения болезни», п. 8 «Изучение защитных, компенсаторных и приспособительных реакций организма, развивающихся в ответ на действие повреждающих факторов различной природы и при развитии патологических процессов», п. 10 «Анализ взаимоотношений общего и частного, части и целого, единства и борьбы противоположностей в динамике развития патологического процесса или болезни» паспорта специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Диссертационная работа Троицкой Натальи Игоревны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 16.10.2024г.), предъявляемым к докторским диссертациям; выполнены требования к публикации основных научных результатов диссертации, предусмотренные пунктами 11 и 13, соблюдены требования, установленные пунктом 14 указанного Положения. В работе на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема по установлению новых патогенетических механизмов нарушений микроциркуляции при развитии синдрома диабетической стопы. Соискатель Троицкая Н.И. – достойна присуждения ученой степени доктора медицинских

наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Диссертационная работа Троицкой Натальи Игоревны «Механизмы развития нарушений микроциркуляции при синдроме диабетической стопы» и отзыв на нее обсуждены и одобрены на заседании кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 8 от 03 февраля 2025г.

Заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии
Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор



Маркелова Елена Владимировна

«03» 02. 2025г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России)

Адрес: 690002, Россия, Приморский край, г. Владивосток, проспект Острякова, д. 2.

Телефон: 8(423) 245-07-00; 8(423) 242-97-78

Электронная почта: nauch@tgmu.ru, Сайт <http://tgmu.ru>

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Е.В. Маркеловой заверяю

