

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, доцента
Шилова Сергея Николаевича на диссертационную работу Троицкой
Натальи Игоревны «Механизмы развития нарушений микроциркуляции
при синдроме диабетической стопы», представленную на соискание
ученой степени доктора медицинских наук по специальности
3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)**

Актуальность темы исследования

Патогенез синдрома диабетической стопы (СДС) представляет собой сложный и многофакторный процесс, который привлекает внимание как отечественных, так и зарубежных исследователей. Это осложнение сахарного диабета является одной из основных причин инвалидности, что делает его важной темой для изучения и разработки эффективных методов лечения. Синдром диабетической стопы возникает на фоне длительной гипергликемии, что приводит к повреждению сосудистой стенки и дисфункции эндотелия. Эти изменения негативно сказываются на микроциркуляции, что, в свою очередь, приводит к нарушениям кровообращения в стопах. Одним из основных последствий этих нарушений является тромбоз, который может вызвать некроз тканей конечностей.

Важно отметить, что развитие некроза и других патологических процессов происходит не изолированно, а сопровождается инфекционно-воспалительными осложнениями. Эти осложнения могут потребовать выполнения калечащих операций, что значительно снижает качество жизни пациентов и приводит к потере трудоспособности. На клеточном уровне при синдроме диабетической стопы происходит секреция большого количества биологически активных веществ, таких как цитокины и хемокины, которые способствуют развитию воспалительных процессов. Это, в свою очередь, затрудняет репаративные процессы, которые необходимы для заживления поврежденных тканей. Исследования показывают, что хроническое воспаление может приводить к дальнейшему ухудшению состояния тканей, что делает лечение СДС особенно сложным. Современные исследования активно изучают роль микроциркуляторных нарушений, которые играют ключевую роль не только в патогенезе синдрома диабетической стопы, но и в

развитии других заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, онкологические и системные заболевания.

Также стоит отметить, что в последние годы активно изучается значение различных биологически активных веществ, которые могут влиять на процессы эндотелиальной дисфункции. Исследования показывают, что определенные генетические варианты могут оказывать влияние на микроциркуляцию и предрасполагать к развитию осложнений, таких как синдром диабетической стопы. Например, носительство определенных аллелей генов, связанных с воспалительными процессами, может увеличить риск развития СДС у пациентов с сахарным диабетом. Кроме того, механизмы реализации этих генетических факторов могут быть различными в зависимости от условий, таких как наличие сопутствующих заболеваний, уровень контроля гликемии и другие факторы риска. Исследования показывают, что сочетание генетической предрасположенности и внешних факторов может значительно увеличить риск развития синдрома диабетической стопы. Таким образом, патогенез синдрома диабетической стопы является сложным и многоаспектным процессом, в котором играют роль как системные, так и локальные факторы. Понимание этих механизмов может помочь в разработке новых подходов к профилактике и лечению этого серьезного осложнения сахарного диабета.

Таким образом, Троицкая Н.И. ставит перед собой актуальную задачу – 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 типа.

В силу этих причин диссертационная работа Троицкой Н.И. является актуальной как в научном плане, так и имеющей практическую направленность.

Научная новизна диссертационного исследования, полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования Троицкой Н.И. неоспорима и заключается в том, что впервые были получены данные, что молекулярные механизмы, связанные с дисфункцией эндотелия, не играют значительной роли в возникновении локальных нарушений микроциркуляции в органах-мишенях при синдроме диабетической стопы.

Новым аспектом исследования стало установление связи между полиморфным вариантом гена ITGB3 и риском развития синдрома диабетической стопы: генотип T/C этого гена был ассоциирован с повышенным риском возникновения данного осложнения в 1,5 раза.

Полученные данные впервые показали, что у пациентов с синдромом диабетической стопы, имеющих генотипы T/T и T/C по полиморфизму T1565C гена ITGB3, наблюдаются более выраженные изменения в системе микроциркуляции. С другой стороны, носители генотипов A/A по полиморфизму A1298C гена MTHFR также продемонстрировали серьезные изменения в микроциркуляции, особенно вне зоны поражения. При этом носители генотипа A/C показывают более глубокие изменения как вне зоны поражения, так и локально на стопе, что подчеркивает важность генетических факторов в патогенезе этого состояния. Кроме того, у пациентов с генотипом C/C по полиморфизму T1565C гена MTHFR наблюдаются более выраженные локальные нарушения микроциркуляторного русла, что проявляется в снижении микрокровотока. Эти данные подчеркивают значимость генетических предрасположенностей в развитии и прогрессировании синдрома диабетической стопы.

Также впервые установлено, что полиморфизм C634G гена VEGFA оказывает значительное влияние на кровоток в нутритивном звене микроциркуляции. Полиморфизм A8202G гена MMP9 также вносит свой вклад в развитие ишемии, так как приводит к сосудистому спазму, что дополнительно ухудшает состояние микроциркуляции. Важным аспектом, впервые исследованном в работе Н.И. Троицкой, является оценка влияния полиморфизмов C786T гена eNOS, Lys198Asn гена END1 и A8202G гена MMP9 на уровень метаболитов оксида азота, эндотелина-1 и матриксной металлопротеиназы 9 при синдроме диабетической стопы.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе исследования установлены принципиально новые закономерности формирования нарушений в микроциркуляторном русле при развитии синдрома диабетической стопы вне стопы и локально.

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.

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

Установленные 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 способствуют расширению фундаментальных знаний об их патофизиологической роли, в том числе развитии синдрома диабетической стопы.

Полученные сведения являются определяющими для решения проблемы индивидуального прогнозирования развития синдрома диабетической стопы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. По результатам исследования разработаны статистические модели прогнозирования риска развития синдрома диабетической стопы позволяют персонализировать его профилактику.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность

Достаточный объем клинического материала, выверенные и основанные на современных требованиях установленные механизмы развития микроциркуляторных нарушений в патогенезе развития синдрома диабетической стопы с использованием современных информативных лабораторных и инструментальных методов исследования, высокий уровень проведенного статистического анализа с применением комплекса современных статистических методов свидетельствует о высоком уровне доверия к сделанным выводам. Поставленные Троицкой Н.И. цель и задачи корректно и в полной мере раскрыты в выводах диссертации.

Полученные данные обосновывают необходимость применения патогенетических моделей для раннего прогнозирования развития синдрома диабетической стопы.

Основные результаты диссертации опубликованы в 26 научных работах, написанные лично автором, а также в соавторстве. Из них 13 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 6 публикаций зафиксировано в единой научной базе Scopus, 2 патента на изобретения и 2 программы для ЭВМ.

Содержание и оформление диссертационной работы

Структура диссертации соответствует традиционной академической схеме изложения и состоит из введения, девяти глав, заключения, выводов и списка литературы из 333 наименований. Объем работы составляет 252 страницы, в том числе 61 таблица, 13 рисунков и 3 схемы.

Во введении освещается актуальность и степень разработанности темы исследования, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов.

В главе «Обзор литературы» автором излагаются современные представления об эпидемиологии, этиологии, патогенезе синдрома диабетической стопы. Освещаются вопросы участия носительства различных вариантов полиморфизмов генов при сахарном диабете и развитии описываемого осложнения сахарного диабета.

В главе «Материалы и методы» представлены структура и этапы проведенного исследования в виде наглядного дизайна, где содержится описание клинической группы включенных пациентов, группы контроля и использованных лабораторных и инструментальных методов. Подробно описаны методики исследования микроциркуляторного русла, содержания в крови пациентов маркеров дисфункции эндотелия, молекулярно-генетических исследований и статистическая обработка материала. Необходимо отметить, что исследуемый материал является достаточно фактическим и выбор методов исследования оправдан поставленной целью.

В главе «Исследование состояния микроциркуляторного русла методом лазерной доплеровской флоуметрии у больных с развитием синдрома диабетической стопы» отражены результаты изучения состояния микроциркуляции у больных синдромом диабетической стопы. Микроциркуляторное русло изучалось разных точках: локально на стопе и в отдаленной точке на предплечье. Описаны показатели, характеризующие

общее состояние микроциркуляции при указанном осложнении сахарного диабета и показатели, характеризующие состояние активных и пассивных механизмов регуляции микрокровотока. С помощью статистических методов обнаружены и представлены закономерности патофизиологических изменений микроциркуляторного русла при развитии синдрома диабетической стопы.

В главе «Исследование уровня маркеров дисфункции эндотелия, матриксной металлопротеиназы 9 и гомоцистеина у больных с развитием синдрома диабетической стопы» описаны показатели маркеров дисфункции эндотелия (нитратов, нитритов, эндотелина-1, гомоцистеина), матриксной металлопротеиназы 9 у пациентов с различными вариантами течения сахарного диабета.

В главе «Исследование полиморфизмов генов регуляции сосудистого тонуса, рецепторов тромбоцитов, ремоделирования сосудистой стенки, протромботических факторов у больных с синдромом диабетической стопы» отражена частота носительства полиморфизмов генов факторов регуляции сосудистого тонуса, рецепторов тромбоцитов, ремоделирования сосудистой стенки, протромботических факторов у больных сахарным диабетом 2 типа при развитии синдрома диабетической стопы, в том числе в зависимости от пола.

В главе «Взаимосвязь полиморфизмов генов регуляции сосудистого тонуса, рецепторов тромбоцитов, ремоделирования сосудистой стенки, протромботических факторов, состояния микроциркуляторного русла, маркеров дисфункции эндотелия у больных с развитием синдрома диабетической стопы» изложены данные о взаимосвязи полиморфизмов изучаемых генов и нарушений микроциркуляции у больных с синдромом диабетической стопы. Обстоятельно описаны варианты изменений показателей микроциркуляции при носительстве различных вариантов генотипов полиморфизмов генов ITGB, MTHFR, VEGFA и MMP9. Отражена динамика состояния амплитуды колебаний в эндотелиальном диапазоне в зависимости от носительства полиморфизма C786T гена eNOS и полиморфизма Lys198Asn гена END1. С помощью статистических методов выявлены и описаны закономерности патофизиологических изменений содержания маркеров дисфункции эндотелия в зависимости от варианта

носительства различных вариантов генотипов полиморфизмов кодирующих их генов у больных развитием синдрома диабетической стопы.

В главе «Сочетание полиморфизмов исследованных генов и прогностические модели при синдроме диабетической стопы» описаны сведения о вариантах сочетания носительства полиморфизмов исследованных генов, сопряженных с наибольшим и наименьшим риском развития синдрома диабетической стопы. На основе изучения динамики показателей микроциркуляции, маркеров дисфункции эндотелия и носительства полиморфизмов генов факторов регуляции сосудистого тонуса, рецепторов тромбоцитов, ремоделирования сосудистой стенки, протромботических факторов при указанном осложнении сахарного диабета разработаны патогенетические модели прогнозирования развития указанного осложнения сахарного диабета 2 типа.

В главе «Комплексная оценка факторов риска синдрома диабетической стопы» изложены данные о комплексном вкладе изучаемых маркеров дисфункции эндотелия, полиморфизмов генов факторов регуляции сосудистого тонуса, рецепторов тромбоцитов, ремоделирования сосудистой стенки, протромботических факторов, пола, возраста пациента в развитие микроциркуляторных нарушений при развитии синдрома диабетической стопы.

Отдельный интерес представляет обсуждение результатов данной работы, где на основе изучения динамики показателей микроциркуляции, маркеров дисфункции эндотелия и вариантов носительства генотипов исследованных генов автором разработаны патогенетические модели раннего прогнозирования развития синдрома диабетической стопы и представлены схемы патогенеза развития микроциркуляторных нарушений при указанном осложнении сахарного диабета.

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации и подготовлен в соответствии с требованиями ВАК Министерства образования и науки РФ. Основные результаты диссертационной работы нашли отражение в опубликованных статьях и широко представлены в виде докладов на различных научных конференциях.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования Н.И.Троицкой могут найти применение не только при преподавании в ВУЗах с целью расширения

кругозора специалистов разных областей медицины, как в современных аспектах диагностики, так и в изучении патогенеза синдрома диабетической стопы, но и в клинической практике при оказании помощи пациентам с сахарным диабетом специалистами разных специальностей: эндокринологами, терапевтами, хирургами, сосудистыми хирургами.

В процессе рецензирования диссертационной работы Н.И. Троицкой принципиальных замечаний не отмечено, однако возникли следующие вопросы:

1. В работе изучался нейроишемический вариант синдрома диабетической стопы. Возможно ли экстраполировать полученные данные на другие варианты синдрома – нейропатический и ишемический?
2. Во второй задаче указано, что матриксная металлопротеиназа 9 исследуется как маркер дисфункции эндотелия. На основании каких данных автор анализирует матриксную металлопротеиназу 9 как маркер эндотелиальной дисфункции, а не ремоделирования сосудистой стенки?
3. В критериях исключения в группах с сахарным диабетом указано «сердечно-сосудистая патология IIб – III ст.». Какую сердечно-сосудистую патологию диссертант имел в виду?
4. Как автор может объяснить, что эндотелиальная дисфункция играет второстепенную роль в патогенезе развития синдрома диабетической стопы?
5. Автор выявил, что у мужчин при синдроме диабетической стопы в 1,6 раза чаще встречался генотип G/G полиморфизма A8202G гена MMP9, у женщин носительство варианта генотипа A/C полиморфизма A1298C гена MTHFR в 1,5 раза чаще отмечалось при неосложненном сахарном диабете. Проводился ли анализ изменений микроциркуляции в зависимости от пола и указанных полиморфизмов?

Данные вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют всех достоинств работы, о которых было сказано выше.

Заключение

Диссертация Троицкой Натальи Игоревны на тему «Механизмы развития нарушений микроциркуляции при синдроме диабетической стопы», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, решающей важную

научную проблему по раскрытию механизмов развития нарушений микроциркуляторного русла при синдроме диабетической стопы, имеющую важное значение для патологической физиологии и практической медицины в целом.

Диссертация Троицкой Натальи Игоревны полностью отвечает предъявляемым требованиям по актуальности, научной новизне и практической значимости п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ № 1382 от 16.10.2024 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,
доцент, профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации



Синя

Шилов Сергей
Николаевич

630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, тел. +79139866982;
e-mail: newsib54@gmail.com

12 февраля 2025 г.

