

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора

Семинского Игоря Жановича

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

Осложнения сахарного диабета, в том числе развитие синдрома диабетической стопы, являются одной из серьезных проблем современной медицины. Повсеместно сохраняется высокая частота развития поражения стоп при сахарном диабете 2 типа, которые, зачастую, приводят к выполнению калечащих операций, высокому уровню инвалидизации и зачастую сопряжены с летальными исходами у больных.

В изучении патогенеза, диагностики и лечения синдрома диабетической стопы достигнуты определенные успехи, однако необходима дальнейшая разработка методов раннего прогнозирования развития осложнения на доклинической стадии и углубленное изучение патогенеза данного осложнения. В результате действия гликозилированных белков на стенку сосудов происходит утолщение базальной мембраны, что нарушает ток крови в сосудах микроциркуляторного русла и в комплексе с другими механизмами нарушения микрокровотока приводит к развитию ишемии ткани, некрозу, формированию язв. В дальнейшем происходит развитие воспаления и инфекционных осложнений, что может являться показанием для проведения ампутаций и привести к утрате трудоспособности и инвалидизации пациентов.

Одним из перспективных направлений является изучение механизмов развития нарушений микроциркуляторного русла при развитии синдрома

диабетической стопы, обусловленных не только содержанием в крови пациентов определенных биологически активных веществ, но и опосредованных генетически у людей с наследственной предрасположенностью. Вместе с тем в современной литературе очень мало работ, посвященных данной теме и они недостаточно систематизированы. Следовательно, детальное и углубленное изучение механизмов развития микроциркуляторных нарушений при синдроме диабетической стопы и патогенетической роли наследственной составляющей позволит улучшить раннее прогнозирование, оптимизировать проведение профилактических мероприятий и обосновать индивидуальный подход к лечению пациентов.

Таким образом, ввиду вышеизложенного, диссертация Н.И. Троицкой целесообразна как с научной точки зрения, так и в практическом плане.

СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

Проведено одноцентровое проспективное открытое нерандомизированное контролируемое клиническое исследование 397 пациентов с неосложненным течением сахарного диабета 2 типа и с развитием синдрома диабетической стопы. Исследования проведены с использованием современных высокоинформативных лабораторных и инструментальных методов исследования, а также сравнительного анализа с применением ряда современных статистических методов. Н.И. Троицкая участвовала во всех этапах научной работы. Уровень и объем проведенного исследования позволяют научно обосновать положения, выносимые на защиту, и сделать доказательные выводы, которые полностью соответствуют поставленным задачам и подтверждаются полученными результатами. Таким образом, можно однозначно говорить о достоверности представленных в данной работе результатов.

ДОСТОВЕРНОСТЬ И НОВИЗНА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Достоверность и объективность результатов исследования были подтверждены за счет использования репрезентативных выборок объектов, достаточного объема наблюдений и применения генеральных совокупностей с адекватными методами исследования.

Впервые на основе изучения состояния микроциркуляторного русла установлено, что при развитии синдрома диабетической стопы имеются различные изменения микрокровотока в точках вне стопы и на стопе.

Новыми являются данные об отсутствии значимого вклада молекулярных механизмов развития дисфункции эндотелия в возникновение нарушений микроциркуляции локально в органе-мишени при развитии синдрома диабетической стопы и их значимой роли в развитии нарушений микроциркуляторного русла на системном уровне при сахарном диабете 2 типа.

Получены принципиально новые данные, свидетельствующие о связи полиморфного варианта Т/С генотипа Т1565С гена ITGB3 с риском развития синдрома диабетической стопы. Новыми являются данные, свидетельствующие, что генотип G/G полиморфизма А8202G гена MMP9 у мужчин предрасполагает к развитию синдрома диабетической стопы, но не влияет на возникновение данного осложнения у женщин. Впервые на основании изучения состояния микроциркуляторного русла при различных вариантах генотипов полиморфизма Т1565С гена ITGB3 и полиморфизма А1298С гена MTHFR в разных точках определены новые закономерности изменений показателей микрокровотока.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное соискателем исследование вносит определяющий вклад в понимание патогенетических механизмов реализации генетических факторов

риска развития нарушений микроциркуляции при синдроме диабетической стопы.

Соискателем представлены новые сведения, свидетельствующие о закономерностях изменений состояния микроциркуляторного русла при различных вариантах генотипов полиморфизма T1565C гена ITGB3 и полиморфизма A1298C гена MTHFR в разных точках.

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 роль этих биологически активных веществ в патогенезе локальных изменений микроциркуляции при синдроме диабетической стопы.

Автором разработаны патогенетические модели прогнозирования развития синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом 2 типа на основании значений показателей микроциркуляции, что позволяет на ранних этапах оказания медицинской помощи прогнозировать вероятность возникновения указанного осложнения, оптимизировать сроки и объем лечения.

Предложены 2 оригинальных способа компьютерного анализа риска развития синдрома диабетической стопы, основанные на значениях показателей микроциркуляторного русла.

Практическое применение выявленных особенностей поможет снизить риски осложнений, сократить время пребывания больного в стационаре и затраты на лечение.

ПОЛНОТА ИЗЛОЖЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТАХ

По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, 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 статей в единой научной базе Scopus, 2 патента на изобретения, 2 программы для ЭВМ. Остальные научные работы опубликованы в виде тезисов в сборниках российских и межрегиональных научных конференций.

СОДЕРЖАНИЕ И ОФОРМЛЕНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работа написана в традиционном стиле, материал изложен логично и последовательно, читается с интересом. Выводы и теоретические рекомендации отражают вопросы, поставленные в задачах исследования. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Автором проведены обширные и долговременные исследования, направленные на решение вопросов, поставленных в данной работе.

Работа изложена на 252 листах машинописного текста и состоит из введения, девяти глав, заключения, выводов и списка литературы из 333 наименований (174 отечественных и 159 иностранных источников), иллюстрирована 61 таблицей, 13 рисунками и 3 схемами. Названия всех глав адекватно отражают их характер и содержание. Четко сформулирована цель научного исследования - 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.

Диссертация открывается объемным и интересным обзором литературы по проблеме патогенеза развития синдрома диабетической стопы и ассоциации механизмов нарушений микроциркуляции с полиморфизмами генов-кандидатов. Анализируются и другие материалы по теме, доказывающие актуальность проведения данного исследования.

Во второй главе представлены материалы и методы проведенного исследования. Объектом исследования явились 397 больных сахарным диабетом 2 типа с неосложненным течением и развитием синдрома диабетической стопы и группа контроля, состоящая из 100 здоровых людей, а

также их центрифугированная кровь. В работе с людьми соблюдались этические принципы, изложенные в статье 24 Конституции РФ и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964). Проведенное исследование одобрено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО ЧГМА № 74 от 06.11.2015 года. Используемые инструментальные и лабораторные методы исследования являются современными и полностью способными решить поставленные задачи.

В третьей главе описаны данные о состоянии микроциркуляторного русла при развитии синдрома диабетической. В точках локально на стопе и в отдаленной точке на предплечье оценены показатели, характеризующие общее состояние микроциркуляции указанном осложнении сахарного диабета и показатели, характеризующие состояние активных и пассивных механизмов регуляции микрокровотока. С помощью статистических методов обнаружены и представлены закономерности патологических изменений микроциркуляции в тканях при развитии синдрома диабетической стопы.

В четвертой главе изложены результаты оценки функция эндотелия по уровню маркеров дисфункции эндотелия (нитратов, нитритов, эндотелина-1, гомоцистеина), матриксной металлопротеиназы 9 у пациентов с различными вариантами течения сахарного диабета.

В пятой главе описана частота носительства полиморфизмов генов факторов 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) у больных сахарным диабетом 2 типа при развитии синдрома диабетической стопы, в том числе в зависимости от пола.

В шестой главе изложены данные о взаимосвязи полиморфизмов генов факторов регуляции сосудистого тонуса, рецепторов тромбоцитов, ремоделирования сосудистой стенки, протромботических факторов и

микроциркуляторных изменений у больных с развитием синдрома диабетической стопы. Подробно рассмотрены варианты изменений показателей микроциркуляции при носительстве различных вариантов генотипов полиморфизмов генов ITGB, MTHFR, VEGFA и MMP9. Описано состояние амплитуды колебаний в эндотелиальном диапазоне в зависимости от носительства полиморфизма C786T гена eNOS и полиморфизма Lys198Asn гена END1. С помощью статистических методов обнаружены и представлены закономерности патологических изменений содержания маркеров дисфункции эндотелия при носительстве различных вариантов полиморфизмов кодирующих их генов у больных развитием синдрома диабетической стопы.

В седьмой главе автором описаны данные о вариантах сочетания носительства полиморфизмов исследованных генов, имеющих наибольший и наименьший риск 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 синдроме диабетической стопы разработаны патогенетические модели прогнозирования развития указанного осложнения сахарного диабета 2 типа.

В восьмой главе 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 синдроме диабетической стопы.

В девятой главе проводится сравнение полученных результатов с имеющимися литературными данными, а также обсуждение результатов данной работы, где на основе изучения показателей микроциркуляции, маркеров дисфункции эндотелия и полиморфизмов генов факторов регуляции сосудистого тонуса, рецепторов тромбоцитов, ремоделирования

сосудистой стенки, протромботических факторов разработаны патогенетические модели нарушения микроциркуляторного русла при развитии синдрома диабетической стопы.

При изучении диссертации возник ряд вопросов и замечаний:

1. Хотелось бы в плане проведенного автором исследования более подробного объяснения отличий в патогенезе нарушений микроциркуляции при синдроме диабетической стопы у мужчин и у женщин.
2. По моему мнению, инициальным звеном патогенеза микроангиопатий при сахарном диабете является процесс гликозилирования белков плазмы, белков наружной мембраны тромбоцитов, эндотелиоцитов и других клеток крови. Если бы автор ввел в свое исследование эти показатели, прогностическая ценность модели была бы выше.
3. Полученная автором корреляция полиморфизмов генов с показателями состояния микроциркуляторного русла у больных с синдромом диабетической стопы либо слабая, либо умеренная, а нормализованная важность исследуемых параметров довольно высокая (65 -100%). Как можно объяснить этот факт?

Указанные вопросы и замечания носят исключительно дискуссионный характер, и не умаляют значимости опубликованного научного исследования.

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 научно-квалификационным трудом, в котором решена важная научная проблема установления механизмов нарушений микроциркуляторного русла в патогенезе синдрома диабетической стопы, имеющее важное значение для патофизиологии и медицины в целом.

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 и соответствует паспорту специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), а именно 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.

С точки зрения актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноты изложения и обоснованности выводов, исследование Н.И. Троицкой соответствует предъявляемым требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 16.10.2024), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

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

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой патологической
физиологии и клинической
лабораторной диагностики ФГБОУ ВО
«Иркутский государственный
медицинский университет»

Минздрава России



Семинский Игорь Жанович

Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного
Восстания, д. 2

Телефон: +8 (3952) 243-825

Электронная почта: ismupriem@mail.ru

На обработку персональных данных согласен  Семинский И.Ж.

Данные о докторе медицинских наук, профессоре Семинском И.Ж. заверяю:

