

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Власова Тимура Дмитриевича на диссертацию Троицкой Натальи Игоревны «Механизмы развития нарушений микроциркуляции при синдроме диабетической стопы», представленную к защите в диссертационный совет 21.2.077.01 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия Минздрава России» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3 - Патологическая физиология (медицинские науки).

Актуальность избранной темы

Проблема развития синдрома диабетической стопы крайне актуальна в практике учёных и врачей многих стран мира, что связано, в первую очередь, с ежегодным ростом распространенности заболевания среди всех возрастных групп населения, развитием тяжелых осложнений, а также недостаточной эффективностью консервативного лечения. При неудовлетворительных результатах консервативного лечения таким больным требуется выполнение калечащих операций. В основе патогенеза диабетической стопы лежит микроангиопатия, которая обусловлена различными механизмами. При этом в настоящее время активно обсуждается теория, что развитие микроциркуляторных изменений, приводящих к осложнениям, может базироваться на носительстве вариантных генов и влиянии их на продукцию кодируемых биологически активных веществ. Изучение этого вопроса представляет диагностический, терапевтический, профилактический интерес. Исследования данного профиля могут стать основой персонализированного подхода к ведению пациентов с синдромом диабетической стопы. В связи с вышесказанным, поиск новых дополнительных звеньев патогенеза и выявление ранних предикторов развития синдрома диабетической стопы представляют несомненный научный и практический интерес. Таким образом, тема диссертации Троицкой Натальи Игоревны актуальна как для теоретической, так и практической медицины.

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

Степень обоснованности и достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, так как для исследования сформированы клинические группы, позволяющие применять современный статистический анализ, использованы

актуальные и информативные методы исследования.

Задачи, обусловленные целью работы, поставлены корректно и в полной мере раскрыты в выводах диссертации.

Адекватность проведенного статистического анализа с использованием комплекса современных методов свидетельствует о высоком уровне доверия к сделанным выводам и достоверности исследования. Проведена широкая апробация полученных результатов: диссертант принимала участие в международных научно-практических конференциях; результаты исследования опубликованы в рейтинговых журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus.

Основные результаты диссертации отражены в 26 печатных работах, из них 13 статей опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 6 работ индексируются в системе цитирования Scopus, оформлены 2 патента на изобретения и 2 программы для ЭВМ.

Все научные положения, выносимые на защиту, логично вытекают из фактического материала, полностью соответствуют поставленной цели диссертационной работы, подтверждены анализом полученных результатов исследования и являются значимыми как в теоретическом, так и в практическом плане.

Научная новизна

Впервые на основе изучения состояния микроциркуляторного русла установлено, что при развитии синдрома диабетической стопы имеются различные изменения кровотока в микрососудах кожи в точках вне стопы и на стопе. Новыми являются данные о том, что на уровне системы микроциркуляции вне стопы при синдроме диабетической стопы относительно неосложненного диабета отмечаются более существенные изменения активных и пассивных компонентов регуляции сосудистого тонуса.

Троицкой Н.И. получены 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.

Автором получены результаты, свидетельствующие о связи полиморфного варианта T/C генотипа T1565C гена ITGB3 с риском развития синдрома

диабетической стопы. Установлено, что при наличии гетерозиготного генотипа T1565C гена ITGB3 риск развития данного осложнения сахарного диабета 2 типа возрастает в 1,5 раза.

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.

Впервые на основании изучения состояния микроциркуляторного русла при различных вариантах генотипов полиморфизма T1565C гена ITGB3 и полиморфизма A1298C гена MTHFR в разных точках определены новые закономерности изменений показателей микрокровотока.

Диссертантом установлено, что у носителей полиморфизма C634G гена VEGFA при развитии синдрома диабетической более значимо снижается кровоток в нутритивном звене микроциркуляции. При наличии полиморфизма A8202G гена MMP9 отмечается более выраженная ишемия за счет сосудистого спазма.

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 вклада этих веществ в патогенез локальных изменений микроциркуляции при синдроме диабетической стопы.

Новыми являются данные о влиянии вариантов сочетания носительства полиморфизма генов на риск развития синдрома диабетической стопы.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе исследования Троицкой Н.И, 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.

Автором получены сведения, касающиеся выявленных взаимосвязей между содержанием маркеров дисфункции эндотелия, матриксной металлопротеиназы 9 и полиморфизмами генов eNOS и MMP9 при развитии синдрома диабетической стопы,

формирующие новые знания о механизмах развития микроциркуляторных нарушений в развитии синдрома диабетической стопы.

Троицкой Н.И. установлены 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 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. На этой основе разработана программа для прогнозирования риска развития синдрома диабетической стопы. Автором предложено введение нескольких параметров микроциркуляции, определенных с помощью метода ЛДФ в конкретных точках, которые вводятся в программу и определяющих с высокой степенью достоверности риск развития диабетической стопы.

Результаты исследования Троицкой Н.И. внедрены в лечебно-диагностическую работу отделения гнойной хирургии ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы. Полученные данные также используются при проведении практических и теоретических занятий на кафедре патологической физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, научно-практических конференций и циклов усовершенствования врачей.

Структура и содержание диссертации

Диссертация Троицкой Н.И. является хорошо спланированным законченным научным исследованием, выполненным согласно требованиям. Диссертационная работа изложена в классическом стиле, состоит из введения, включает главы «Обзор литературы», «Материал и методы исследования», шести глав результатов собственных исследований, «Обсуждение полученных результатов», выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список

условных сокращений и список литературы, включающий 333 источника (174 отечественных и 159 иностранных).

Общий объем диссертации 252 печатные страницы, содержит 61 таблицу, 13 рисунков и 3 схемы.

Введение включает актуальность темы исследования, степень разработанности темы, на основе которых логично сформированы цель и задачи исследования. Научные положения отражают полученные результаты и выводы исследования.

Анализ обзора литературы изложен последовательно, полно и освещает не только современные представления о патогенезе синдрома диабетической стопы, но и о каждом исследуемом показателе.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит описание клинических групп исследования, применяемых клинических, лабораторных методов исследования, детально представлен статистический анализ.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации и одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Главы собственных исследований содержат подробное описание полученных автором результатов. Детально проанализирована динамика исследуемых показателей у пациентов с различными вариантами течения сахарного диабета 2 типа.

Глава 3 результатов исследования посвящена описанию состояния микроциркуляции у пациентов с неосложненным сахарным диабетом 2 типа и у больных с синдромом диабетической стопы. Подробно описаны характеристики изменений показателей микроциркуляции в различных выбранных для исследования стандартных точках, как на стопе, так и в дистантной области.

В главе 4 представлены данные биохимических исследований отдельных показателей эндотелиальной функции и некоторых других параметров. Показано, что при синдроме диабетической стопы эти показатели не повышаются достоверно по сравнению с неосложненным диабетом. Представленные данные позволяют критически оценить значение биохимических показателей в прогнозировании риска развития осложнений сахарного диабета.

В главах 5 и 6 описаны результаты генетических исследований групп больных с выявлением частоты вариантных генов у пациентов с осложненным и

неосложненным течением сахарного диабета. А также связь носительства выявленных аллелей генов с показателями микроциркуляции и биохимическими параметрами.

Главы 7 и 8 описывают модели индивидуального прогноза развития диабетической стопы и комплексную оценку факторов риска синдрома диабетической стопы. Модели отличаются высокой степенью чувствительности и специфичности.

Полученные автором результаты сопоставлены с данными литературы в главе «Обсуждение полученных результатов».

Выводы полностью отражают суть диссертационного исследования и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации имеют высокую ценность для выявления риска развития синдрома диабетической стопы у больных с сахарным диабетом 2 типа и проведения углубленного диспансерного наблюдения данной группы пациентов. Содержание автореферата отражает основные положения диссертации, его оформление соответствует требованиям ВАК Минобрнауки России.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Немногочисленные орфографические и стилистические ошибки не снижают научной ценности работы.

В процессе знакомства с диссертацией возникли вопросы:

1. Почему не исследовалась отдельно группа с нейропатической формой диабетической стопы. Предположительно, у этих больных, будут те же закономерности нарушений, что и при нейроишемической форме?
2. Чем можно объяснить, что некоторые показатели микроциркуляции изменялись не в соответствии с тяжестью заболевания. Например, при исследовании на предплечье индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) достоверно снижался при неосложненном диабете, по сравнению с контролем, и не отличался от контроля при осложненном диабете?
3. Какие все-таки полиморфизмы имеют наибольшее значение? T1565C гена ITGB3 и A1298C гена MTHFR или полиморфизм C786T гена eNOS и C634G гена VEGFA в развитии синдрома диабетической стопы?

Вопросы имеют дискуссионный характер и не влияют на общую положительную характеристику работы.

Заключение

Диссертационное исследование, выполненное Троицкой Натальей Игоревной на тему «Механизмы развития нарушений микроциркуляции при синдроме диабетической стопы» и представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология (медицинские науки), является законченной научноквалификационной работой, в которой на основании проведенных исследований содержится решение важной научной проблемы, а именно: выявление механизмов развития диабетической стопы, как осложнения сахарного диабета. Полученные автором результаты исследования позволили сформулировать положения, которые в совокупности можно квалифицировать как новое научное достижение, имеющее теоретическое и практическое значение для науки и медицины в целом. Диссертационная работа соответствует паспорту научной 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» 3.3.3 Патологическая физиология.

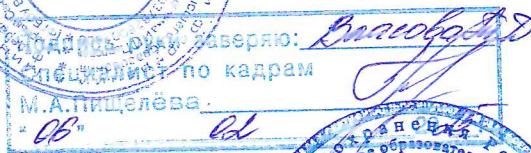
По актуальности решаемой проблемы, новизне, объему материала, выполненным исследованиям, методического уровню, научно-практического значению диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г. (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335; от 02.08.2016г. №748; от 29.05.2017г. №650; от 01.10.2018г. №1168; от 20.03.2021г. №426, от 11.09.2021 №1539, от 26.09.2022 №1690, от 26.01.2023 №101, от 26.10.2023 №1786, от 25.01.2024 №62), 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:

заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Т.Д. Власов



197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6-8
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова» Минздрава России
Тел.: +7(812) 338-78-95; E-mail: info@1spbgmu.ru

