

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.072.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от « 26 » апреля 2021 г. № 4

О присуждении Королевой Елене Владимировне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинико-фармакологические и генетические аспекты структурного ремоделирования миокарда левого желудочка при сахарном диабете 2 типа» по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 24.02.2021г., протокол № 3 диссертационным советом Д208.072.01 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ №160/нк от 01.04.2014 г.), адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель Королева Елена Владимировна, 1983 года рождения, в 2006 г. окончила ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «Педиатрия».

В период подготовки диссертации Королева Елена Владимировна являлась очным аспирантом кафедры терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В настоящее время работает в должности старшего лаборанта кафедры терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Хохлов Александр Леонидович - доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой клинической фармакологии и этики применения лекарств ЮНЕСКО.

Научный консультант:

Ильин Михаил Витальевич - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова.

Официальные оппоненты:

Прокофьев Алексей Борисович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, Центр клинической фармакологии, директор центра;

Савельева Марина Ивановна - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала, профессор кафедры.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, профессором Колбиным Алексеем Сергеевичем - заведующим кафедрой фармакологии и доказательной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и утвержденном проректором по научной работе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором Полушиным Юрием Сергеевичем указала, что диссертационная работа Королевой Елены Владимировны на тему: «Клинико-фармакологические и генетические аспекты структурного ремоделирования миокарда левого желудочка при сахарном диабете 2 типа», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой,

выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора, член-корр. РАН Хохлова Александра Леонидовича и консультированием доктора медицинских наук, доцента Ильина Михаила Витальевича, и содержит новое решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение для здравоохранения – выявление факторов риска развития ремоделирования миокарда левого желудочка при сахарном диабете 2 типа, с учетом фармакотерапии данной патологии.

По актуальности, новизне, теоретическому и практическому значению полученных результатов, диссертация соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29 .05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Соискатель имеет 21 опубликованную работу по теме диссертации, в том числе 6 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК. Публикации посвящены вопросам фармакоэпидемиологии сахарного диабета 2 типа и факторам риска развития ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с данной патологией. Исследование пациентов, анализ полученных результатов и написание статей осуществлены лично соискателем. Общий объем публикаций составил 3, 39 печатных листа и содержит 80 % авторского вклада. Оригинальность работы, определенная по системе «Антиплагиат» составляет 83, 42 %.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Королёва, Е.В. Факторы, влияющие на развитие структурно-функциональных нарушений сердца у больных сахарным диабетом 2

типа / Е.В. Королёва, А.Л. Хохлов // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – № 04 (58). – С. 156-159

2. Королева, Е.В. Фармакоэкономические аспекты развития ремоделирования миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Королева, А.Л. Хохлов, А.М. Сироткина // Consilium Medicum. – 2019. – № 21(4). – С. 66-69
3. Королева, Е.В. Генетические аспекты развития ремоделирования миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Королева, А.Л. Хохлов, А.М. Сироткина, О.Г. Козлова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14, №3. – С. 456-459. DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14110>
4. Королева, Е.В. Клинико-генетические ассоциации в развитии ремоделирования миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Королева, А.М. Сироткина, О.В. Климачева, Е.В. Сальников // Медицинская этика. – 2020. – № 1 (9). – С. 36-42

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Батищевой Галины Александровны – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Батурина Владимира Александровича - доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Решетько Ольги Вилоровны - доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Шпигеля Александра Семеновича - доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой доказательной медицины и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзывы на автореферат содержат высокую оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа выполнена на высоком квалификационном научном уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук, профессор Савельева Марина Ивановна и доктор медицинских наук, профессор Прокофьев Алексей Борисович, известные своими работами по тематике, представленной к защите диссертации в рецензируемых журналах.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» известен своими исследованиями и публикациями близкими по теме диссертации, способен оценить научную новизну и практическую значимость полученных результатов данной диссертации и дал свое согласие.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

установлено, что основные проблемы лекарственной терапии больных сахарным диабетом 2 типа связаны с поздним назначением сахароснижающей терапии, недостаточной частотой назначения гиполипидемической терапии и гипотензивных препаратов с органопротективным действием (ингибиторы АПФ, АРА II);

выявлено, что диастолическая дисфункция, как раннее проявление поражения сердца при диабете, а также ремоделирование левого желудочка отмечаются у подавляющего большинства пациентов сахарным диабетом 2 типа, частота и характер которых увеличивается в зависимости от стажа заболевания;

показано, что в развитии ранних сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа ключевая роль отводится неудовлетворительному контролю гликемии и дислипидемии, наряду с недостаточно эффективным контролем и достижением целевого диапазона АД;

доказано, что повышение частоты полиморфизмов генов NOS3: 894, NOS3: -786, AGT: 704, GNB3: 825 и AGTR: 1166 ассоциировано с развитием ремоделирования миокарда левого желудочка

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано увеличение частоты выявления изменений геометрии сердца в отсутствие комбинированной сахароснижающей терапии;

выявлено наличие связи между особенностями фармакотерапии, достижением целевого диапазона АД, нормализацией уровня глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина, липидного спектра;

выявлены наиболее значимые факторы, позволяющие повысить эффективность лечения больных сахарным диабетом 2 типа;

установлено, что комбинация сахароснижающих препаратов имеет преимущество как для достижения гипогликемического эффекта, так и в плане соотношения затрат и эффективности;

разработана модель прогнозирования развития ранних структурно-функциональных изменений миокарда и ремоделирования миокарда левого желудочка с участием различных факторов, в том числе лекарственной терапии и генетических полиморфизмов, имеющих прогностическое значение в сердечно-сосудистом континууме у больных сахарным диабетом 2 типа.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

доказано, что увеличение частоты развития диастолической дисфункции и ремоделирования миокарда коррелирует с назначением недостаточных средних суточных доз лекарственных препаратов для коррекции углеводного обмена и артериальной гипертензии с низким уровнем комплаенса;

предложен алгоритм обследования больных с сахарным диабетом 2 типа для ранней диагностики диастолических нарушений, выявления ремоделирования миокарда левого желудочка и, как следствие, возможности оптимизации терапевтических подходов;

установлено, что использование генетического тестирования позволяет выявить предрасположенность к структурному ремоделированию миокарда и определить лечебно-профилактическую тактику ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа с учетом персонифицированного подхода;

установлена целесообразность и адекватность раннего назначения сахароснижающей и гиполипидемической терапии больным сахарным диабетом 2 типа с целью снижения структурно-функциональных нарушений

сердца;

раскрыты клинико-экономические аспекты фармакотерапии сахарного диабета 2 типа и коморбидной патологии с применением ABC/VEN-анализа.

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации, содержащиеся в предоставленном диссертационном исследовании, внедрены в учебный процесс и работу научного семинара кафедр терапии педиатрического факультета и клинической фармакологии и этики применения лекарств ЮНЕСКО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Основные положения диссертационной работы внедрены и используются в практике лечебно-диагностической и профилактической деятельности кардиологического отделения ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 2» и отделения клинической фармакологии ЧУЗ «Клиническая больница «Ржд-Медицина» города Ярославль».

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Исследование выполнено на высоком научном и методологическом уровне; научные положения, сформулированные автором, основаны на результатах исследования, выполненного на репрезентативной выборке, включающей 258 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, анализе актуальных научно-практических публикаций. Достоверность результатов исследования обеспечена применением адекватных статистических методов. В работе использованы высокоинформативные методы исследования, современные методы сбора и обработки информации, что позволило в полной мере достичь цели исследования. Выводы аргументированы и логично вытекают из поставленных задач.

Концепция диссертационного исследования базируется на современных литературных данных, анализ которых свидетельствует об отсутствии в настоящее время разработанных подходов к оценке эффективности фармакотерапии сахарного диабета 2 типа с использованием показателей, характеризующих диастолическую дисфункцию и структурное ремоделирование миокарда левого желудочка, а также с учетом встречаемости полиморфизмов генов, ответственных за развитие данной патологии.

проведено сопоставление результатов, полученных диссертантом в ходе исследования, и опубликованных литературных данных;

установлено, что данные, полученные в результате выполнения диссертационной работы, и их интерпретация являются оригинальными и не встречаются в литературе.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в исследовании на всех его этапах: разработки концепции, формулировки цели и постановки задач; аналитического обзора и систематизации данных современной литературы и нормативных документов; разработки методологии и алгоритма оценки результатов исследования; сбора и обработки первичных данных; анализа результатов эхокардиографического исследования, данных лабораторных методов исследования; проведении фармакогенетического, фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа; статистической обработки и интерпретации данных; обсуждении и внедрении результатов исследования; выступлениях на научных и научно-практических конференциях; подготовки публикаций; оформлении рукописи диссертации.

Диссертационная работа Королевой Е.В. полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842

от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016г., № 748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), а ее автор заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

На заседании 26 апреля 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Королевой Елене Владимировне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 9 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: ЗА присуждение ученой степени - 16, ПРОТИВ присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета
д.м.н., профессор

Потешкина Н.Г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., профессор

Духанин А.С.

27.04.2021 г.

