

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, доцента
Прокофьева Алексея Борисовича на диссертацию Королевой Елены
Владимировны «Клинико-фармакологические и генетические аспекты
структурного ремоделирования миокарда левого желудочка при
сахарном диабете 2 типа», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология**

Актуальность темы исследования

Неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом 2 типа (СД), низкий коэффициент выживаемости определяет его медико-социальную значимость на современном этапе. СД относится к специфическим факторам риска развития сердечно-сосудистой патологии, приводя к ранней инвалидизации и смертности трудоспособного населения. Увеличение летальности на фоне сахарного диабета объясняют не только макро- и микрососудистыми осложнениями, но и, собственно, поражением миокарда с развитием диабетической кардиомиопатии. В качестве независимого фактора риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза рассматривают гипертрофию миокарда ЛЖ, которая может развиваться на фоне диабетической кардиомиопатии.

На сегодняшний день установлено, что ухудшение прогноза жизни при сахарном диабете определяет не только уровень гликемии. Известно, что помимо модифицируемых факторов риска на развитие сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете оказывают влияние и индивидуальные генетические особенности, характеризующие чувствительность индивидуума к повреждающему действию патологических факторов. Кроме того, обсуждается вклад различных лекарственных препаратов, как антигипертензивных, как и противодиабетических в предотвращение развития ремоделирования левого желудочка. Имеются различные точки зрения о влиянии сахароснижающей терапии на сердечно-сосудистую

патологию, и особенно на долгосрочный сердечно-сосудистый прогноз при СД.

Учитывая это, необходимо проведение исследований по изучению факторов, ассоциированных с развитием ремоделирования сердца при СД. В связи, с чем диссертационная работа Королевой Е.В. является актуальной и представляет научно-практический интерес.

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

Целью исследования явилось выявление критериев оценки эффективности фармакотерапии сахарного диабета 2 типа с использованием показателей, характеризующих диастолическую дисфункцию и структурное ремоделирование миокарда левого желудочка, с учетом встречаемости полиморфизмов генов, ответственных за развитие данной патологии. Сформулированные задачи соответствуют поставленной цели исследования.

Достоинством работы является четкость изложения материала, продуманный дизайн исследования с описанием процедуры формирования клинической когорты больных, критериев включения и невключения в исследование. Результаты диссертационной работы документированы полноценным количеством рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на достаточном количестве обследованных пациентов и проанализированы с использованием современных методов обследования и статистической обработки полученных данных. Особый акцент автор сделал на фармакоэкономической оценке терапии, получаемой обследованными пациентами, с анализом их клинической и экономической эффективности.

Выводы и практические рекомендации автора научного исследования соответствуют поставленным задачам и полученным результатам исследования, хорошо обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертационного исследования. Материалы диссертации

прошли широкую апробацию: были представлены на научно-практических конференциях, отражены в 21 публикации, в том числе 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных для публикаций Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Достоверность и новизна научных положений, теоретическая значимость работы

Представленное значительное и достаточное количество больных (n=258), адекватный дизайн исследования, корректная статистическая обработка полученных результатов и обстоятельного описания, а также достаточный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

Научная новизна представленной работы заключается в том, что впервые определена клиническая значимость частоты встречаемости полиморфизмов генов, их гетерозигот и мутаций-гомозигот в развитии структурного ремоделирования миокарда левого желудочка. Проведен подробный анализ фармакотерапии с учетом фармакоэкономического исследования, разработаны клинические и лабораторные критерии, свидетельствующие о развитии структурно-функциональных изменений миокарда, что имеет прогностическое значение в сердечно-сосудистом континууме у больных сахарным диабетом 2 типа.

Современная методология исследования, достаточное количество обследованных пациентов, корректное применение статистических методов обработки полученных данных позволяют считать результаты исследования достоверными.

Практическая значимость работы

Результаты исследования имеют практическое значение, так как позволяют улучшить раннюю диагностику диастолических нарушений и ремоделирования миокарда левого желудочка и, как следствие,

оптимизировать терапевтическую тактику. Одновременно использование генетического тестирования позволит выявить предрасположенность к структурному ремоделированию миокарда и актуализировать персонафицированный подход к лечению больных сахарным диабетом 2 типа.

Общая характеристика работы

Представленная диссертация выполнена на высоком методическом уровне и позволяет в полном объёме осветить круг вопросов, входящих в тему работы. Работа изложена на 181 странице машинописного текста и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, 5 глав результатов собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, содержащий 308 источников, из которых 98 отечественных и 210 иностранных. Текст диссертации иллюстрирован 64 таблицами, 25 рисунками и схемой. Работа хорошо структурирована, изложена ясным, кратким языком.

Введение диссертационной работы сформулировано в традиционном стиле и полностью отражает актуальность и новизну, необходимость планирования и выполнения данной работы, её целенаправленность и основные положения, выносимые на защиту, их теоретическое и практическое значение.

В обзоре литературы в краткой, но вполне исчерпывающей форме изложены современные представления о развитии хронической сердечной недостаточности при СД и других заболеваниях. Подробно освещены вопросы влияния лекарственной терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа и значение генетических факторов в развитии ремоделирования миокарда левого желудочка

Обзор литературы написан логично и последовательно с отображением эпидемиологической характеристики СД. Подробно рассмотрены механизмы развития ремоделирования сердца при различных заболеваниях, сделан акцент о влиянии лечения и генетических факторов на развитие структурного

ремоделирования миокарда левого желудочка и прогноз больных диабетом в целом.

В разделе «материал и методы» описаны исследуемые группы пациентов, перечислены и достаточно подробно охарактеризованы примененные методы исследования, включая методы статистической обработки материала. Для решения поставленных задач автор обследовал 258 пациентов с СД. Больные были разделены на группы в зависимости от стажа заболевания, 50 пациентам СД было проведено генетическое тестирование. Подробно описана сравнительная характеристика развития ремоделирования сердца у обследованных пациентов в зависимости от клинико-лабораторных, инструментальных показателей, данных генетического тестирования и лечения.

Пять глав результатов собственных исследований отражает полученный автором большой фактический материал и его анализ. Автор строго придерживается единой системы представления полученных данных по всем этапам наблюдения: результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов, ассоциированные с диастолической дисфункцией и ремоделированием миокарда левого желудочка, влияние коморбидной патологии и фармакотерапии пациентов СД на развитие структурно-функциональной перестройки сердца. Данные фармакоэкономического анализа, позволили выделить группы препаратов эффективные в отношении своего терапевтического эффекта и влияния на бюджет. Отдельная глава посвящена влиянию полиморфизмов генов на развитие структурно-функциональной перестройки сердца. Была показана необходимость осуществления персонализированного подхода к фармакотерапии СД с целью снижения кардиоваскулярного риска, в прогнозировании которого имеет значение выявление полиморфизмов генов NOS3: 894 и ADD1: G1378T в виде сочетания мутации-гомозиготы и гетерозиготы, AGTR1: 1166 и AGT: 704 со стороны гетерозиготы.

Глава «Обсуждение» представляет собой краткое изложение основных аспектов диссертации, их анализ и сопоставление полученных результатов с литературными источниками.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из основных положений диссертации. Они строго аргументированы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования, подтверждены иллюстративным и табличным материалом и имеют существенное значение для практических врачей.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и отражает основные научные факты, выводы диссертационного исследования и положения, выносимые на защиту. Сведения, вошедшие в автореферат диссертации, соответствуют структуре диссертационной работы. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Анализ диссертационной работы свидетельствует о высоком профессиональном уровне автора и надёжности научно-методических подходов для доказательства положений, выносимых на защиту, и выводов.

Принципиальных замечаний к изложенным в диссертации материалам не имеется.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней

Диссертационная работа Королевой Елены Владимировны «Клинико-фармакологические и генетические аспекты структурного ремоделирования миокарда левого желудочка при сахарном диабете 2 типа», выполненная под научным руководством член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Хохлова Александра Леонидовича и доктора медицинских наук, доцента Ильина Михаила Витальевича и представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, выполнена на достаточном методическом уровне и является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной задачи – разработка подходов к критериям оценки эффективности фармакотерапии

сахарного диабета 2 типа с использованием показателей, характеризующих диастолическую дисфункцию и структурное ремоделирование миокарда левого желудочка, с учетом встречаемости полиморфизмов генов, ответственных за развитие данной патологии. По актуальности, новизне, достоверности полученных результатов и научно практической значимости диссертация 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.

Директор Центра клинической фармакологии
ФГБУ "НЦЭСМП" Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



А.Б. Прокофьев

Подпись доктора медицинских наук А.Б. Прокофьева заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ "НЦЭСМП" Минздрава России
кандидат медицинских наук,
(специальность 03.02.03 - микробиология)
старший научный сотрудник



В.И. Климов

Адрес организации: 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2.
Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "НЦЭСМП" Минздрава России). Тел.: +7 (495) 625-43-48, E-mail: prokofiev@expmed.ru
Веб-сайт: [http:// www.regmed.ru](http://www.regmed.ru)

«5» Апрель 2021