

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО  
«Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский  
университет имени акад. И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения

Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

Ю. С. Полушкин

2021 года



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Королевой Елены Владимировны на тему «Клинико-фармакологические и генетические аспекты структурного ремоделирования миокарда левого желудочка при сахарном диабете 2 типа», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

### Актуальность темы исследования

Высокая актуальность темы бесспорна и обусловлена тем, что социальная значимость сахарного диабета 2 типа (СД) определяется высокой инвалидизацией и смертностью больных от кардиоваскулярных нарушений. Доказано, что наличие диабета значительно увеличивает вероятность развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и является предиктором смерти у данных больных, при этом 30-50% больных СД с транзиторным снижением локальной сократимости миокарда не имеют гемодинамически значимых поражений коронарных артерий. Не исключено, что ХСН у таких больных развивается не только в результате

прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, но также и вследствие развития специфического поражения мышцы сердца – диабетической кардиомиопатии. В качестве независимого фактора риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, которая может развиться на фоне диабетической кардиомиопатии, рассматривают гипертрофию миокарда левого желудочка. Ремоделирование сердца, включающее комплекс изменений размера, формы, структуры, биохимических и функциональных свойств миокарда и осложняющееся сердечной недостаточностью, развивается под влиянием разных факторов. Качество лечения сердечно-сосудистой патологии при СД определяет тяжесть и исходы заболевания. Имеются различные точки зрения о влиянии сахароснижающей терапии на сердечно-сосудистую патологию, и особенно на долгосрочный сердечно-сосудистый прогноз при СД. Выбор антигипертензивной терапии у больных СД также довольно проблематичен, поскольку это заболевание накладывает целый ряд ограничений на применение ряда лекарственных средств, учитывая спектр их побочных эффектов и, что особенно важно, характер воздействия на углеводный и липидный обмен. С точки зрения комплексной оценки фармакотерапии при СД, включающей не только данные о его действенности, но и экономической целесообразности применения, становится очевидно, что сегодня не обойтись и без сравнительного клинико-экономического анализа и анализа влияния на бюджет. Нельзя не отметить достижения клинической генетики, связанные с выделением аллелей различных генов, оценкой их частоты и обнаружением связей определенных аллелей с фенотипическими проявлениями, с попыткой выявления прогностических признаков. Изучение генетической предрасположенности к развитию сердечно-сосудистой патологии при СД основана на изучении полиморфных генов-кандидатов – генов, продукты экспрессии которые могут иметь значение в патогенезе данного заболевания и представляет особый интерес с позиции прогнозирования и формирования групп риска.

В связи с этим, актуальность диссертационного исследования Королевой Е.В., которая ставит цель поиск оптимальной терапии пациентов с СД с позиции персонализированного подхода, с выявлением факторов, влияющих на исход, не вызывает сомнений.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов**

Автору удалось продемонстрировать влияние лечения на развитие структурных изменений миокарда левого желудочка, а на основании фармакоэкономических анализов выделить группы препаратов наиболее приемлемые в отношении клинического эффекта и влияния на бюджет. Научная новизна представленной работы заключается также в том, что определена клиническая значимость частоты встречаемости полиморфизмов генов, их гетерозигот и мутаций-гомозигот в развитии ремоделирования сердца.

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.

## **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Работа выполнена на достаточном научно-методическом уровне. Научные положения и практические рекомендации основаны на большом количестве клинического материала (258 пациентов), аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Статистический анализ проведен на современном уровне с использованием адекватных выборкам методов.

Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста и построена из следующих разделов: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы и практические рекомендации. Библиографический указатель содержит 308 источника: 98 отечественных и 210 иностранных. Представленная работа иллюстрирована 64 таблицами, 15 рисунками и схемой.

В введении сформулированы актуальность, степень разработанности темы, цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

В обзоре литературы подробно представлены анализ отечественных и иностранных публикаций по теме диссертационной работы. Материалы литературного обзора логично использованы и в обсуждении.

Во второй главе полно представлена методология, материалы и условия проведения исследований, что соответствуют современному методическому научному уровню. Автором описаны фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические анализы, использованные при оценке терапии больных сахарным диабетом 2 типа. Отдельный акцент автором ставится на данных генетического тестирования у обследованных больных и корреляции полиморфизмов генов с ремоделированием сердца.

Материалы собственных исследований автора состоят из 5-х глав, в которых последовательно проанализированы: клинико-лабораторные и эхокардиографические показатели, данные фармакоэкономических анализов и генетического тестирования. Не обошел своим вниманием диссертант анализа влияния лечения на развитие структурного ремоделирования миокарда левого желудочка, что детально отражено в представленных таблицах и рисунках. При статической обработке первичного материала использованы методы

сравнительного анализа и методы многомерной статистики, что помогло в формировании алгоритма принятия клинического решения.

В главе «обсуждение результатов» диссертант детально проанализировал выявленные им факты, соотнес их с уже имеющимися в настоящее время научными данными. Выводы и практические рекомендации изложены в строгом соответствии с полученными результатами.

Работа написана хорошим литературным языком, свидетельствует о достаточном владении автором материалом. Основные положения исследования доложены на Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликовано 21 научная работа, в том числе 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных для публикаций Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

В автореферате и публикациях отражены основные положения работы.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Полученные диссидентом данные имеют высокую научно-практическую ценность. Следует отметить, что результаты исследования и представленные практические рекомендации, 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 персонифицированный подход к лечению больных сахарным диабетом 2 типа.

### **Личный вклад автора**

Автор участвовал в выполнении диссертационной работы на всех этапах исследования. Автор лично определил цель и задачи исследования, методические подходы к их выполнению, научную новизну и практическую значимость. Проведен глубокий анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, сформулированы положения, выносимые

на защиту, подготовлены все разделы диссертации. Королева Е.В. самостоятельно осуществила сбор первичного материала, статистическую обработку и анализ полученных результатов, с последующим изложением выводов и практических рекомендаций. Автором лично были подготовлены научные публикации по теме исследования: по материалам диссертации опубликовано 21 печатная работа, из них 6 – в рецензируемых журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссии

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Королевой Елены Владимировны на тему: «Клинико-фармакологические и генетические аспекты структурного ремоделирования миокарда левого желудочка при сахарном диабете 2 типа» является научно-квалификационной работой, выполненная под научным руководством член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Хохлова Александра Леонидовича и доктора медицинских наук, доцента Ильина Михаила Витальевича, которая содержит новое решение актуальной задачи, имеющей существенное значение для практического здравоохранения – выявление факторов риска развития ремоделирования миокарда левого желудочка при сахарном диабете 2 типа.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., №842 (с изменениями от 01.10.2018 г., № 1168) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор – Королева Елена Владимировна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 03 от 29 марта 2021 года.

Заведующий кафедрой фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова»

Минздрава России

д.м.н., профессор

Алексей Сергеевич Колбин



197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,  
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: [info@1spbgmu.ru](mailto:info@1spbgmu.ru); <https://www.1spbgmu.ru/ru/>