

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Бирюковой Елены Валерьевны на диссертационную работу Хрипун Ирины Алексеевны на тему «Дисфункция эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гипогонадизмом и возможности метаболической коррекции», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 - Эндокринология. Медицинские науки.

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет 2 типа является глобальной медико-социальной проблемой современности в силу стремительного роста численности больных во всем мире и тяжелых последствий заболевания для пациента. Согласно данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) на 2019 г. в мире насчитывалось 463 млн человек больных сахарным диабетом, лидирует численность пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии сахарного диабета 2 типа, приводящими к ранней инвалидизации и преждевременной смертности, в том числе в активном трудоспособном возрасте, являются системные сосудистые осложнения. Причем, основные причины высокой смертности – это макрососудистые осложнения, обусловленные атеросклерозом, который у больных сахарным диабетом 2 типа протекает тяжелее. В 70% случаев причиной смертности больных сахарным диабетом 2 типа являются сердечно-сосудистые заболевания.

Хорошо известно, что мужской пол является фактором высокого риска сердечно-сосудистой патологии. Причем риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в 2–3 раза выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. В последние годы прослеживается четкая научная тенденция к поиску причин, объясняющих данный факт. Если ранее предполагалось, что именно тестостерон негативно влияет на риски

развития сердечно-сосудистых событий у мужчин, то работы последних лет демонстрируют тесную связь между андрогенным дефицитом и прогрессией кардиоваскулярной патологии. Однако на сегодняшний день вопросы влияния тестостерона на сердечно-сосудистую систему мало изучены и представляют предмет острой научной дискуссии. В силу того, что распространенность дефицита тестостерона у мужчин с сахарным диабетом 2 типа, ожирением, метаболическим синдромом значительно выше, чем в популяции, тема работы чрезвычайно актуальна и представляет несомненный научный интерес.

Связующим звеном между сахарным диабетом 2 типа и кардиоваскулярными заболеваниями является дисфункция эндотелия. На ранних этапах развития атеросклероза основную роль играет именно эндотелиальная дисфункция и сосудистое воспаление с последующим вовлечением моноцитов, трансформацией их в пенистые клетки с образованием жировых полосок, а в дальнейшем атеросклеротических бляшек и их роста. Состояние эндотелия в условиях дефицита тестостерона у мужчин на сегодняшний день крайне мало изучено, а возможные пути патогенетической коррекции не предложены.

В последних алгоритмах Российской ассоциации эндокринологов подчеркнуто, что индивидуальный подход к каждому пациенту является приоритетным при выборе тактики лечения, предложен подход для индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c}. Наряду с целевыми уровнями HbA_{1c}, в рамках многофакторного подхода к терапии сахарного диабета 2 типа, рекомендовано достижение и целевых уровней липопротеидов низкой плотности, артериального давления. Представленная диссертационная работа наглядно продемонстрировала, что дефицит тестостерона является не менее важным и недооцененным аспектом эффективной многофакторной терапии сахарного диабета 2 типа у мужчин, способной не только улучшить метаболические параметры, функцию

эндотелия, но и существенно положительно повлиять на психоэмоциональный статус и качество жизни пациентов.

В заключении необходимо отметить, что с учетом растущей распространенности сахарного диабета 2 типа, значительного увеличения риска развития сердечно-сосудистой патологии в этой когорте больных, проблема ведения мужчин с сахарным диабетом 2 типа на фоне гипогонадизма становится все более актуальной.

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

В представленной работе применен комплексный подход в изучении влияния гипогонадизма на метаболические параметры и показатели функции эндотелия, заключающийся во всесторонней оценке его секреторной активности, наряду с изучением пространственных и временных характеристик его сосудодвигательной функции. Результаты исследования оправдывают примененный подход: доказано, что дефицит тестостерона способствует развитию двух параллельных процессов – дисфункции жировой ткани и эндотелия, а его коррекция у мужчин с сахарным диабетом 2 типа способна не только улучшить показатели углеводного и липидного обменов, но и функцию эндотелия и жировой ткани.

Результаты диссертационной работы получены на основании изучения большой когорты мужчин с сахарным диабетом 2 типа (487 больных). Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации являются убедительными, поскольку исследование выполнено на достаточном количестве материала с использованием современных диагностических методов, в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов. Результаты работы не противоречат ранее полученным результатам исследований по данной проблеме, но при этом существенно углубляют и расширяют их.

В работе подробно освещены методы исследования и клиническая характеристика больных. Главы, содержащие результаты собственных исследований, последовательно и логично отражают этапность работы. Важной отличительной чертой диссертации является четкий дизайн исследования и обработка полученных данных с применением современных статистических методов.

Выводы, основные положения, выносимые на защиту и практические рекомендации вытекают из полученных результатов исследования, являются обоснованными и достоверными и полностью отражают содержание работы.

Положительной стороной является широкая апробация основных положений работы на международных и российских конференциях, публикации в центральной печати. Так по теме диссертации автором опубликовано 64 научных работы, из них в научных рецензируемых изданиях ВАК - 28. Кроме того, результаты исследования успешно применяются в практической работе четырех крупнейших клиник Ростова-на-Дону, а также при проведении лекционных и семинарских занятий с врачами, ординаторами и аспирантами на кафедрах эндокринологии (с курсом детской эндокринологии) и урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета» Минздрава России.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов диссертационной работы Хрипун И.А. подтверждается представительным объемом клинического материала, который получен с использованием современных методик сбора и обработки информации, применением сертифицированного оборудования. Диссертация построена на известных проверяемых фактах, согласуется с фундаментальными данными, опубликованными в современной литературе, однако решает принципиально новые задачи исследования.

Совокупность выдвинутых автором для публичной защиты научных положений обладает внутренним единством.

Достоверность выводов и результатов диссертации обеспечена использованием в качестве теоретической и методологической базы трудов ведущих отечественных и зарубежных авторов, посвященных изучению молекулярных основ функционирования эндотелия и влияния на него сахарного диабета, а также геномных и негеномных механизмов действия тестостерона.

Оригинальность работы определяет комплексный подход к диагностической платформе эндотелиальной дисфункции с применением широкого спектра высокоточных лабораторных маркеров и расширением возможностей традиционных инструментальных методик.

К преимуществам работы следует отнести дефиницию новых четких диагностических критериев эндотелиальной дисфункции – с высокой диагностической чувствительностью и специфичностью определены cut-off для оксида азота, ICAM-1, С-реактивного белка и резистина.

Достоверность полученных данных подтверждена ковариантным и многофакторным статистическим анализом, четко показавшими, что именно дефицит тестостерона негативно отражается на функции эндотелия, а его коррекция может существенно уменьшить дисфункцию эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа.

Следует отметить, что автором разработаны принципиально новые прогностические критерии развития эндотелиальной дисфункции у мужчин с сахарным диабетом 2 типа, предложена математическая формула для оценки риска ее развития с учетом уровня эндогенного тестостерона и генетически обусловленной чувствительности андрогеновых рецепторов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертационная работа Хрипун И.А. «Дисфункция эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гипогонадизмом и

возможности метаболической коррекции» представляет собой завершенное, тщательно выполненное научное исследование, построенное по классическому плану, и содержащее необходимые разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, 4 главы с результатами собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и сокращений. Все указанные главы характеризуются структурированной основой, отражающей цель исследования и раскрывающие поставленные задачи.

Работа изложена на 272 страницах машинописного текста, наглядно иллюстрирована рисунками и таблицами. Библиографический указатель включает 265 источников, из них 227 – зарубежных авторов и 38 отечественных авторов.

Диссертационная работа написана грамотным научным языком, с хорошим стилем изложения, обладает четкой структурой, характеризуется аргументированностью и обстоятельностью изложения материала, оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Работу отличает внутреннее единство.

Автором аргументированно изложена актуальность и степень разработанности проблемы, четко сформулированы цели и задачи исследования. Обзор литературы содержателен, досконально отражает состояние проблемы и свидетельствует о глубоком подходе автора к теме исследования.

В главе «Материалы и методы» наглядно представлен трехэтапный дизайн исследования, четко описаны критерии включения и исключения пациентов на каждом этапе, дана клиническая характеристика исследуемой выборки пациентов, детально описаны методики клинических, лабораторных, инструментальных исследований, представлены методы статистической обработки данных, проведен предварительный расчет объема выборок.

Результаты собственных исследований описаны в соответствии с

поставленными целью и задачами и проанализированы с учетом имеющихся литературных данных. При обсуждении полученные результаты не только сравниваются с имеющимися современными литературными данными, но и органично приводят к формулировке выводов. Выводы и практические рекомендации конкретны, обоснованы и соответствуют изложенному фактическому материалу.

Замечания к диссертации

По оформлению диссертации, представленным иллюстрациям и графикам принципиальных замечаний нет, а единичные стилистические неточности не влияют на общую положительную оценку работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Имеет место полное соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

Диссертационная работа Хрипун Ирины Алексеевны на тему «Дисфункция эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гипогонадизмом и возможности метаболической коррекции», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.02 – Эндокринология. Медицинские науки, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной эндокринологии.

В исследовании Хрипун Ирины Алексеевны решена важная научная проблема – разработана комплексная диагностическая платформа ранней верификации дисфункции эндотелия и предложены подходы к персонализации ведения мужчин с сахарным диабетом 2 типа с целью снижения сердечно-сосудистых рисков.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Хрипун Ирины Алексеевны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Правительством Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (с изменениями в редакции постановления Российской Федерации №1024 от 28.08.2017 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология. Медицинские науки.

Официальный оппонент

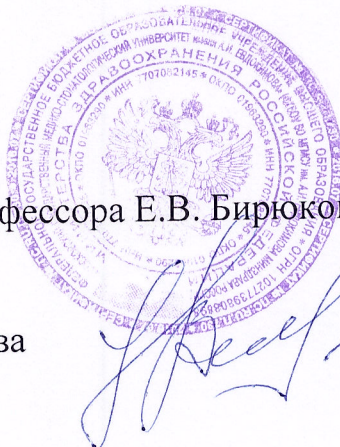
Профессор кафедры эндокринологии и диабетологии
ФГБОУ ВО МГМСУ А.И.Евдокимова
Минздрава России,
д.м.н., профессор
(14.01.02 – Эндокринология)

Елена Валерьевна Бирюкова

«12» марта 2021г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Е.В. Бирюковой заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России, д.м.н., профессор



Ю.А. Васюк

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1
Тел.: 8 (495) 609-67-00
e-mail: msmsu@msmsu.ru