

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, члена-корреспондента РАН, профессора Петуниной Нины Александровны 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

Высокая распространенность сахарного диабета 2 типа остается одной из наиболее острых медико-социальных проблем в современном обществе. По данным федерального регистра, 3% населения Российской Федерации состоят на диспансерном учете с сахарным диабетом, а его фактическая распространенность, по мнению экспертов, составляет около 6% населения. Неизменная актуальность сахарного диабета связана не только с его широкой распространенностью, ростом заболеваемости, тяжелыми осложнениями, но и большим спектром коморбидных заболеваний, ухудшающих его течение.

По данным ВОЗ у лиц 17-44 лет распространенность коморбидности составляет 70%. Вопросы ведения больных сахарным диабетом 2 типа и коморбидными заболеваниями крайне актуальны и сложны, требуя особого внимания при выборе терапии с учетом межлекарственных взаимодействий. В связи с этим актуальность изучения коморбидных состояний у пациентов старше 40 лет чрезвычайно высока.

В то же время, доказаны гендерные отличия в заболеваемости сахарным диабетом и распространенности диабетических осложнений. Так, женщины болеют сахарным диабетом 2 типа более чем вдвое чаще, чем мужчины. Вместе с тем, мужчины имеют более высокий риск диабетических микрососудистых осложнений, тогда как для женщин с сахарным диабетом 2

типа повышается риск макрососудистых осложнений. Данные отличия обусловлены совокупностью генетических, метаболических, социальных, психологических факторов, но, несомненно, ведущую роль играют именно гормональные факторы, в частности, избыток андрогенов у женщин и их дефицит у мужчин.

Одной из наименее изученных коморбидностей сахарного диабета 2 типа является гипогонадизм у мужчин. Известно, что распространенность гипогонадизма у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением выше, чем у мужчин без нее. Однако взаимосвязь между сахарным диабетом 2 типа и дефицитом тестостерона двунаправленная. Публикации последних лет свидетельствуют о том, что прогноз у пациентов с гипогонадизмом хуже, если у них есть нарушения углеводного обмена, причем не только наличие сахарного диабета 2 типа, но и качество контроля гликемии ассоциировано с риском развития дефицита тестостерона.

Оживленная научная дискуссия ведется о влиянии тестостерона на сердечно-сосудистую систему, поскольку результаты исследований крайне противоречивы и неоднозначны. В настоящее время механизм влияния гипогонадизма у мужчин на функцию эндотелия в условиях нарушений углеводного обмена совершенно не исследован, а вопросы цитогенетики данных взаимосвязей не поднимались ранее ни в отечественной, ни в зарубежной литературе.

В связи с вышесказанным, диссертационная работа Хрипун И.А., направленная на разработку комплексных подходов к ранней диагностике дисфункции эндотелия и поиск путей ее метаболической коррекции у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом, является актуальной и представляет несомненный научный и практический интерес.

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

Диссертационное исследование хорошо методически выстроено. Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы четко, убедительно, соответствуют теме работы и позволяют ее раскрыть. В решении поставленных задач трехэтапное проектирование дизайна исследования является обоснованным и логичным. Объем выборки больных для всех этапов исследования был предварительно статистически рассчитан и даже превзошел расчетные показатели. Автором проведен анализ 487 клинических случаев, причем в 276 из них, проводилось проспективное одномоментное, а в 95 - проспективное интервенционное рандомизированное исследование.

Научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации являются итогом глубокого анализа результатов, логичны, хорошо обоснованы и полностью аргументированы данными, полученными в ходе выполненной работы. Разработанный алгоритм персонифицированных диагностических и терапевтических подходов к ведению мужчин с сахарным диабетом 2 типа обоснован результатами проведенного исследования и современными методами статистического анализа. Целесообразность практического использования полученных результатов подтверждают многочисленные акты внедрения в практическую и учебную работу.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов исследования обоснована представительным и корректным объемом клинического материала, применением сертифицированных приборов для проведения биохимического и инструментального обследований, использованием высокоточных лабораторных наборов для иммуноферментного анализа и молекулярно-генетического исследования, грамотным применением современных методик статистической обработки данных.

Впервые установлена самостоятельная прогностическая значимость уровня эндогенного тестостерона и генетически обусловленной чувствительности андрогеновых рецепторов в развитии эндотелиальной дисфункции у мужчин с сахарным диабетом 2 типа, показана эффективность тестостерон-заместительной терапии для ее коррекции.

Определена генетическая детерминанта низкой эффективности терапии тестостероном у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом, которой является малое число (менее 19) тринуклеотидных повторов гена андрогенового рецептора.

Новизна результатов исследования подтверждена 2 патентами на изобретение, 23 докладами на международных и 9 всероссийских конгрессах, 16 публикациями в журналах, индексируемых в международных базах Scopus и Web of Science.

Практические рекомендации четко прописаны и экстраполируемы для клинического применения.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В представленном диссертационном исследовании показаны патогенетические механизмы влияния дефицита тестостерона на развитие и сопряженность двух параллельных процессов – дисфункции жировой ткани и эндотелия, отягощающих течение сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Проведенный сравнительный анализ функции эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа при нормальном уровне тестостерона и гипогонадизме показал негативное влияние андрогенного дефицита на формирование нарушений секреторной и сосудодвигательной функций эндотелия, а также секреторной дисфункции жировой ткани.

На основании результатов проведенного исследования предложена модель оценки генетически индивидуализированных рисков эндотелиальной дисфункции, предназначенная для ее своевременного выявления и

персонализации терапевтической тактики в отношении пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

В работе показано, что тестостерон – заместительная терапия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гипогонадизмом, способствует быстрой и эффективной коррекции метаболических нарушений, дисфункции жировой ткани и эндотелия, что дает возможность качественного многофакторного управления сахарным диабетом и профилактики развития его осложнений.

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» носит характер законченного клинического исследования, оформлена правильно, в соответствии с требованиями ВАК, наглядно иллюстрирована. Объем работы составляет 272 страницы машинописного текста, 54 таблицы и 67 рисунков.

Автором аргументирована актуальность исследования, четко сформулированы цель и задачи. Работа выполнена на высоком методическом уровне. Выводы и практические рекомендации работы исходят из полученных результатов, полностью отвечают цели и задачам исследования, сформулированы четко, логично, научно обоснованы.

Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного дизайна исследования, непротиворечивой методологической платформой, тесной взаимосвязью выводов и поставленных задач.

Общее впечатление о работе положительное. Диссертация представляет собой фундаментальный, завершенный научный труд, решающий актуальную научную проблему – комплексный подход к

диагностике эндотелиальной дисфункции и персонафикацию терапевтической тактики у мужчин с сахарным диабетом 2 типа.

Результаты диссертации представлены в научной печати: опубликовано 64 научных работы, из них 28 в центральных научных рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ, и имеющих высокий импакт фактор.

Замечания к диссертации носят в основном рекомендательный, в основном редакционный характер, и не влияют в целом на общую положительную оценку работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует 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 – персонафикация комплекса диагностических и лечебных подходов к ведению мужчин с сахарным диабетом 2 типа, повышающая эффективность многофакторного управления диабетом.

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.

Заведующая кафедрой эндокринологии
Института клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН,
профессор
(14.01.02 – Эндокринология)
«12» марта 2021г.

Н. А. Петунина

Подпись доктора медицинских наук, профессора Н.А. Петунина заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
д.м.н., профессор



О.Н. Воскресенская

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени Сеченова (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2
Телефон: 8 (495) 6091400
www.sechenov.ru
e-mail: expedition@mma.ru