

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор ФГБОУ ВО МГМСУ

им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

доктор медицинских наук,

профессор Н.И. Крихели

«18» 08 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Лопухова Сергея Владимировича на тему: «Кардиоваскулярные факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания и генные полиморфизмы у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность темы

В развитии и течении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) важную роль играет преждевременная овариальная недостаточность (ПОН), частота которой среди женщин в возрасте до 40 лет составляет 1%, среди женщин в возрасте до 30 лет - 0,1%. Частота вторичной ПОН зависит от распространенности других заболеваний, следствием которых она является, в первую очередь, злокачественных новообразований.

Преждевременная овариальная недостаточность ассоциирована не только с бесплодием, нарушением минеральной плотности кости, онкологическими, аутоиммунными, мочеполовыми, сердечно-сосудистыми и неврологическими заболеваниями, но и с повышенным риском преждевременной смерти. Длительное снижение концентрации эстрогенов у женщин с ПОН может привести к потере их кардиопротективных свойств, что, в свою очередь, способствует увеличению риска ССЗ. Кроме того, ПОН может выступать в качестве независимого фактора риска ишемической болезни

сердца и повышенного сердечно-сосудистого риска в целом. Комплексная оценка влияния ПОН на риски ССЗ ранее не проводилась, данные о ее роли в группах молодого и среднего возраста все еще малочисленны. Так, одна из гипотез предполагает, что генетически обусловленное ускорение соматического старения может проявляться как в раннем ухудшении здоровья сердечно-сосудистой системы, так и в преждевременном старении яичников. Другая гипотеза утверждает, что старение яичников может быть результатом ухудшения состояния сердечно-сосудистой системы и это может привести к снижению васкуляризации яичников из-за атеросклеротических поражений. Обе гипотезы подчеркивают наличие связи между ПОН и ССЗ, которая требует изучения.

Таким образом, актуальность темы диссертационного исследования Лопухова С.В. обусловлена: необходимостью дополнительной оценки роли ПОН и её связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также влияние ПОН на отдалённые сердечно-сосудистые исходы.

Связь работы с планом научных исследований

Диссертационная работа выполнена на кафедре поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России в соответствии с планом научно-исследовательских работ университета.

Новизна исследований и полученных результатов

В диссертации Лопухова С.В. впервые были отдельно исследованы группы пациентов с первичной и вторичной ПОН и обнаружены ассоциации между ПОН и традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Впервые сердечно-сосудистый риск оценен отдельно для групп пациентов с первичной и вторичной ПОН и в обеих группах было выявлено статистически значимое его увеличение. При оценке результатов молекулярно-генетического исследования впервые было обнаружено

статистически значимое различие в частоте встречаемости генных полиморфизмов в группе пациентов с первичной ПОН при её сравнении с контрольной группой: были обнаружены ассоциации между первичной ПОН и следующими генными полиморфизмами: Met235Thr; C807T; C786T; 455G-A; Leu59Pro; 6755G/4G; G(-572)C; Lys198Asn.

ПОН ассоциировалась со значимо более высоким бременем факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как: увеличение окружности талии, более высокие цифры систолического и диастолического артериального давления, повышение частоты сердечных сокращений, повышение уровня общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП, снижение уровня ЛПВП, а также увеличение частоты таких сердечно-сосудистых заболеваний как: АГ, аритмия, ИБС, сахарный диабет и метаболический синдром. Обнаружено, что 10-летний риск развития ССЗ повышен у пациентов с ПОН независимо от её этиологии. За время наблюдения сердечно-сосудистые риски у пациентов с ПОН не изменялись. Частота генных полиморфизмов, ассоциированных с ССЗ, выше в группе пациентов с первичной ПОН.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Исследование выполнено на достаточном клиническом материале: включено 399 женщин за период 2019-2022г., с разделением пациенток на три группы: с первичной ПОН – 133 человека, со вторичной ПОН – 133 человека, контрольная группа, состоящая из практически здоровых женщин, сопоставимых по возрасту и ИМТ – 133 человека.

Методология исследования и его результаты иллюстрированы в 3 рисунках и 14 таблицах, а также отражены в двух клинических примерах.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 13.0. (StatSoft Inc., США). Для оценки соответствия количественных параметров закону нормального распределения применялся критерий Шапиро-

Уилка. Величины с нормальным распределением представлены в виде среднего значения (M) и среднеквадратического отклонения (σ), с отличным от нормального распределением – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q1;Q3$), где $Q1$ – нижний квартиль (25%), $Q3$ – верхний квартиль (75%). Частота встречаемости признаков представлена в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений.

Определение статистической значимости различий между средними величинами двух независимых групп проводилось с использованием критерия Стьюдента – для величин с нормальным распределением, критерия Манна-Уитни – для величин с отличным от нормального распределением. Для сравнения групп по качественным признакам применялся критерий Пирсона (χ^2) с поправкой на непрерывность по Йетсу, в случае если в одной из ячеек таблицы сопряженности значение было менее 5 – двусторонний критерий Фишера. С целью определения предикторов исходов применялся метод регрессионного анализа в моделях Кокса, результаты представлены в виде отношения шансов («ОШ»/«OR») и относительного риска (RR) в рамках 95% доверительного интервала (95% ДИ). Во всех случаях статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Объем и качество статистической обработки материала дают основание полагать, что научные результаты, выводы и практические рекомендации обоснованы и достоверны. Выводы логичны и закономерно вытекают из содержания работы.

Основные положения диссертационной работы доложены на конференциях и форумах международного, всероссийского и регионального уровней.

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в т.ч. 3 статьи в журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России в перечень рецензируемых научных изданий.

Оформление и содержание работы

Диссертационная работа Лопухова С.В. изложена на 117 страницах печатного текста и содержит: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы состоит из 165 источников.

Во «Введении» изложена актуальность проблемы, корректно сформулированы цель и задачи диссертационного исследования, научная новизна и практическое значение работы.

В главе «Обзор литературы» дана необходимая по объему информация о современном состоянии проблемы ПОН. Проанализировано достаточное количество ($n=165$) источников литературы, в том числе иностранных ($n=130$).

Вторая глава диссертационной работы посвящена описанию общей характеристики исследования, его материалов и методов. Критериями включения в исследуемую группу были: подписанное информированное согласие, женский пол, возраст наступления менопаузы до 40 лет, наличие аменореи ≥ 4 месяцев, уровень ФСГ выше 40 МЕ/л, или уже выставленный ранее диагноз «преждевременная овариальная недостаточность» или различные его варианты. Критериями невключения были: мужской пол, возраст старше 45 лет, отсутствие подписанного информированного согласия. Описываются используемые методы: клинические методы, ретроспективный анализ, математический анализ, статистический анализ.

Третья глава посвящена изложению результатов исследования. Наиболее существенные отклонения от показателей здоровых женщин были выявлены у пациенток с первичной ПОН: они обладали увеличенной в среднем на 11.3 см окружностью талии; на 19 мм рт. ст. более высокими цифрами систолического артериального давления и на 11 мм рт. ст. более высокими цифрами диастолического артериального давления; в среднем на 13 уд. в мин. более высокой частотой сердечных сокращений; в среднем на 3,2 ед. более высоким индексом атерогенности, что также отражалось в показателях липидного обмена, общий холестерин был в среднем на 1.6

ммоль/л выше, ХС ЛПНП был выше на 1.4 ммоль/л, триглицериды были выше на 0.8 ммоль/л, в то время как ХС ЛПВП были ниже на 0.6 ммоль/л, также пациенты с первичной ПОН имели в среднем на 1.2 ммоль/л более высокий уровень глюкозы крови натощак.

Стоит отметить различие в анализируемых сердечно-сосудистых параметрах в группах пациентов с первичной и вторичной ПОН. Пациенты с первичной ПОН, в их сравнении с пациентами со вторичной, обладали увеличенной в среднем на 5,3 см окружностью талии; на 7 мм рт. ст. более высокими цифрами систолического артериального давления и на 3 мм рт. ст. более высокими цифрами диастолического артериального давления, в среднем на 8 уд. в мин. более высокой частотой сердечных сокращений, на 1,6 ед. более высоким индексом атерогенности. Это сочеталось и с показателями липидного обмена: общий холестерин был в среднем на 0,3 ммоль/л выше, ХС ЛПНП был выше на 0,6 ммоль/л, триглицериды были выше на 0,4 ммоль/л, ХС ЛПВП был ниже на 0,3 ммоль/л, также пациенты с первичной ПОН обладали в среднем на 0,7 ммоль/л более высоким уровнем глюкозы крови натощак. Всё это показывает наличие более высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с первичной ПОН за счёт, в первую очередь, смещения именно в количественном выражении факторов риска ССЗ.

«Заключение» обобщает и систематизирует результаты исследования и ключевые моменты их обсуждения, обосновывающие сформулированные далее выводы и практические рекомендации.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы и отражают основные результаты выполненного исследования, а также представляют ценность для практического здравоохранения и образовательного процесса медицинских вузов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Результаты и выводы диссертационной работы Лопухова С.В. целесообразно использовать в клинической практике кардиологов, терапевтов

и акушеров-гинекологов, а также врачей других специальностей, и в учебном процессе медицинских вузов.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в лечебный процесс ГБУ РО «Городская поликлиника №2» ОКБ им. Н.А. Семашко, ГБУ РО «Городская клиническая поликлиника №6», ГБУ РО «Рязанский областной клинический онкологический диспансер», в образовательный процесс кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики, кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в достаточной мере отражает содержание работы и оформлен согласно принятым требованиям. Принципиальных замечаний нет.

Заключение

Диссертационная работа Лопухова Сергея Владимировича на тему: «Кардиоваскулярные факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания и генные полиморфизмы у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью», выполненной под научным руководством д.м.н., профессора Филиппова Евгения Владимировича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача - оценка кардиоваскулярных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и генных полиморфизмов у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью и ее роль в развитии сердечно-сосудистых рисков, что имеет важное значение для внутренних болезней. Диссертация соответствует всем требованиям, в том числе пункту 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России «28» августа 2023 г.(протокол №84).

ФГБОУ ВО МГМСУ им.
А.И. Евдокимова Минздрава России,
НОИ Московский институт стоматологии им. А.И. Евдокимова,
стоматологический факультет,
кафедра внутренних болезней
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой

Стрюк Раиса Ивановна

Адрес: 127006, г. Москва, муниципальный округ Тверской,
ул. Долгоруковская, д.4
Телефон: (495) 609-67-00, e-mail: msmsu@msmsu.ru

Подпись д.м.н., профессора Р.И. Стрюк «заверяю»:
ученый секретарь, д.м.н., профессор Васюк Юрий Александрович



«28» 08 2023 г.