

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Рязанский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации, доктор медицинских наук,
профессор Калинин Роман Евгеньевич
«18» _____ 2017 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет имени
академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Клиническое значение полиморфизма генов NOS1 и NOS3 и оксида азота у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью» выполнена на кафедре факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Шаханов Антон Валерьевич являлся очным аспирантом кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2013 году окончил государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «лечебное дело».

Справка об обучении и сдаче кандидатских экзаменов № 1619 выдана в 2017 году федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Урясьев Олег Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней.

По итогам обсуждения диссертации Шаханова Антона Валерьевича «Клиническое значение полиморфизма генов NOS1 и NOS3 и оксида азота у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью» принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

По распространённости среди заболеваний дыхательной системы второе место занимает бронхиальная астма (БА), что определяет её лидирующее место среди значимых проблем мирового здравоохранения. Бронхиальная астма поражает людей всех возрастов и этнических групп. Общее число людей, страдающих бронхиальной астмой, в мире достигает 300 миллионов человек. Используя стандартизированные методики оценки распространённости бронхиальной астмы установлено, что её распространённость в разных странах находится в диапазоне от 1 до 18%. Большой интерес представляет изучение сочетанной патологии бронхиальной астмы и гипертонической болезни. Среди пациентов, страдающих БА более половины страдают различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди которых основное место занимает гипертоническая болезнь. Доля пациентов с бронхиальной астмой, страдающих артериальной гипертензией, составляет от 12.9% до 37.6% и увеличивается с возрастом. Многие вопросы, касающиеся клинического течения и патогенеза коморбидной патологии бронхиальной астмы и гипертонической болезни, остаются открытыми. Однако не вызывает сомнения существование общих патогенетических механизмов, способных приводить к взаимному отягощению и прогрессированию сочетанной патологии. Одним из возможных общих звеньев патогенеза БА и ГБ являются нарушения выработки оксида азота (NO), который принимает участие во множестве физиологических процессов. Так его синтез в клетках эндотелия регулирует тонус сосудов, кровоток и давление, а также контролирует адгезию тромбоцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток. Снижение выработки оксида азота эндотелием ведёт к развитию эндотелиальной дисфункции и повышению артериального давления. Показано, что оксид азота выполняет роль дополнительного регулятора работы эпителия дыхательных путей, а в малых концентрациях препятствует бронхоспазму. Также оксид азота участвует в регуляции ионного транспорта и барьерной функции в эпителии, синхронного движения ресничек в верхних дыхательных путях, секреции слизи и мукоцилиарного клиренса. Кроме того, при бронхиальной астме NO участвует в развитии воспаления, влияя на продукцию противовоспалительных медиаторов в эпителии и ингибируя

функциональную активность Т-лимфоцитов. Оксид азота синтезируется из L-аргинина группой цитохром Р-450-подобных гемопротеинов – синтаз оксида азота (NO-синтаз), включающих три изофермента, кодируемых различными генами. Результаты генетических исследований показывают участие генов NO-синтаз в патогенезе множества заболеваний, среди которых БА и ГБ. Представляется весьма актуальным изучение значения оксида азота и полиморфизма генов синтаз оксида азота у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автором был исследован 91 пациент, проходивший стационарное лечение в государственном бюджетном учреждении Рязанской области «Областная клиническая больница» по поводу бронхиальной астмы или гипертонической болезни. Были разработаны рекомендации по применению измерения оксида азота в крови и выдыхаемом воздухе у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью и оценке полиморфизма генов NOS1 и NOS3.

Объем и характер заимствованных фрагментов текста диссертации позволяют считать их законными цитатами.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне с использованием статистических методов: в том числе сравнение двух групп пациентов по количественным признакам произведено с использованием t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей для признаков, имеющих нормальное распределение, и U-критерия Манна-Уитни в случае распределения, отличающегося от нормального; сравнение трёх и более несвязанных между собой групп по количественному признаку выполнено с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) в случае нормально распределённых признаков и критерия Краскела-Уоллиса для признаков, имеющих распределение отличное от нормального; для сравнения относительных показателей качественных признаков (частот и долей) между двумя независимыми группами использовался критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера (при наименьшем значении ожидаемого явления менее 5); для количественной оценки зависимости вероятности исхода от наличия фактора применён показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. В работе использованы современные методики определения метаболитов оксида азота в крови, измерения оксида азота в выдыхаемом воздухе, определения полиморфизма генов синтаз оксида азота, адекватные цели и задачам исследования.

Научные положения, выводы и рекомендации основаны на достаточном количестве экспериментальных исследований со статистической обработкой результатов с помощью программ Microsoft Excel 2016, StatSoft Statistica 10, DoctorStat 1.9.

Достоверность первичных материалов подтверждена их экспертной оценкой и не вызывает сомнений. Научные положения, полученные выводы

и практические рекомендации достаточно обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. В исследовании использован достаточный объем литературных источников как отечественных, так и иностранных авторов.

Новизна результатов проведенных исследований

Впервые изучено клинико-патогенетическое значение уровней метаболитов оксида азота в крови у больных с сочетанным течением смешанной формой бронхиальной астмы и гипертонической болезнью и показана их связь с развитием сочетанной патологии;

Впервые проведена комплексная оценка показателей оксида азота у больных с сочетанным течением смешанной формой бронхиальной астмы и гипертонической болезнью, включающая уровень метаболитов оксида азота в крови и измерение выдыхаемой фракции оксида азота;

Впервые изучена распространённость полиморфизма генов NOS1 84G/A и NOS3 786C/T у больных с сочетанным течением бронхиальной астмы и гипертонической болезни в Рязанской области и изучено их клинико-патогенетическое значение.

Практическая значимость результатов проведенных исследований

Результаты исследования позволили оценить распространённость полиморфизмов генов NOS1 84G/A и NOS3 786C/T у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью. Выявление связи уровня метаболитов оксида азота в крови с сочетанной патологией бронхиальной астмы и гипертонической болезнью позволит провести дальнейшие исследования и после разработки референтных значений применять данную методику в целях ранней диагностики гипертонической болезни у больных бронхиальной астмой. Полученные сведения о связи T-аллеля полиморфизма NOS3 786C/T с повышенным риском развития гипертонической болезни у больных бронхиальной астмой могут быть использованы для выявления больных из группы повышенного риска.

Ценность научных работ соискателя

В опубликованных работах изложены результаты оценки клинико-патогенетическое значение уровней метаболитов оксида азота в крови у больных с сочетанным течением смешанной формой бронхиальной астмы и гипертонической болезнью и показана их связь с развитием сочетанной патологии; проведена комплексная оценка показателей оксида азота у больных с сочетанным течением смешанной формой бронхиальной астмы и гипертонической болезнью, включающая уровень метаболитов оксида азота в крови и измерение выдыхаемой фракции оксида азота; распространённость полиморфизма генов NOS1 84G/A и NOS3 786C/T у больных с сочетанным течением бронхиальной астмы и гипертонической болезни в Рязанской области и изучено их клинико-патогенетическое значение.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация посвящена изучению клинического значения полиморфизма генов NOS1 и NOS3 и оксида азота в крови и выдыхаемом воздухе у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью.

Она соответствует паспорту специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

**Полнота изложения материалов диссертации в работах,
опубликованных соискателем**

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 4 статьи в журналах перечня ВАК Минобрнауки России.

1. Урясьев О.М. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии [Текст] / О.М. Урясьев, Н.С. Пахомя, А.В. Шаханов // Земский врач. — 2014. — № 3-4 (24). — С. 21-24.

2. Урясьев О.М. Выдыхаемый оксид азота как дополнительный диагностический инструмент в амбулаторной практике [Текст] / О.М. Урясьев, А.И. Рогачиков, А.В. Шаханов // Земский врач. — 2015. — № 1 (25). — С. 32-36.

3. Урясьев О.М. Генетические факторы в развитии бронхиальной астмы: значение синтаз оксида азота [Текст] / О.М. Урясьев, А.В. Шаханов, А.И. Рогачиков // Земский врач. — 2015. — № 1 (25). — С. 20-23.

4. Урясьев О.М. Роль полиморфизма синтаз оксида азота в формировании коморбидной патологии - бронхиальной астмы и гипертонической болезни [Текст] / О.М. Урясьев, А.В. Шаханов // Казанский медицинский журнал. — 2017. — Т. 98. — № 2. — С. 226-232.

Диссертация «Клиническое значение полиморфизма генов NOS1 и NOS3 и оксида азота у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью» Шаханова Антона Валерьевича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Заключение принято на заседании кафедр внутренних болезней и поликлинической терапии, госпитальной терапии, терапии ФДПО с курсом семейной медицины, факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Присутствовало на заседании 16 человек профессорско-преподавательского состава. Результаты голосования: «за» - 16 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет (протокол № 16 от 26 июня 2017 года).



Сучков Игорь Александрович,
д.м.н., доцент, проректор
по научной работе и
инновационному развитию
ФГБОУ ВО РязГМУ
Минздрава России