

Отзыв официального оппонента

Будневского Андрея Валериевича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой факультетской терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Шаханова Антона Валерьевича на тему «Клиническое значение полиморфизма генов NOS1 и NOS3 и оксида азота у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью»

Актуальность диссертационной работы

В мире в последние годы отмечается рост распространённости заболеваний дыхательной системы, при этом результаты эпидемиологических исследований показывают, что распространённость хронических заболеваний органов дыхания в несколько раз превышает данные официальной статистики. Второе место по распространённости среди бронхолёгочных заболеваний занимает бронхиальная астма, что обуславливает её высокую социальную значимость. Не меньшее значение имеет и проблема гипертонической болезни. Международное общество по артериальной гипертензии в 2008 г. опубликовало прогноз, где было показано, что к 2025 г. артериальная гипертензия станет ведущей причиной смерти и нетрудоспособности во всем мире, а не только в развитых странах. Бронхиальная астма и гипертоническая болезнь тесно связаны между собой. Среди больных бронхиальной астмой доля лиц, страдающих артериальной гипертензией достигает 35% и увеличивается с возрастом. При этом, несмотря на широкую распространённость, многие вопросы сочетанного течения бронхиальной астмы и гипертонической болезни остаются открытыми. Среди таких вопросов – роль оксида азота в развитии сочетанной патологии и его влияние на клинической течение заболеваний. Актуальным представляется комплексная оценка системы оксида азота, включающая его определение в выдыхаемом воздухе и крови пациентов. Весьма интересным представляется изучение роли генетических

факторов в развитии сочетанной патологии и в частности изучение полиморфизма генов синтаз оксида азота, так как их участие в формировании нарушения синтеза оксида азота не представляет сомнений.

Таким образом, диссертация посвящена актуальной проблеме внутренних болезней – изучению клинического значения полиморфизма генов NOS1 и NOS3 и оксида азота у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью.

Достоверность и обоснованность полученных результатов

Достоверность и обоснованность результатов исследования базируется на достаточном количестве обследованных, корректных критериях отбора пациентов, глубоком анализе литературы по теме диссертации, строгом соблюдении применяемых методик и тщательной обработке полученных результатов с применением современных методов статистической обработки данных.

Новизна исследований и полученных результатов

Анализируя научную новизну исследования, необходимо отметить, что диссертантом впервые проведено исследование распространённости полиморфизма генов NOS1 84G/A и NOS3 786C/T у больных с сочетанием бронхиальной астмы и гипертонической болезни, впервые изучено клиническое значение уровней метаболитов оксида азота в крови у больных с сочетанным течением бронхиальной астмы и гипертонической болезни и показана их связь с развитием сочетанной патологии, а также впервые проведена комплексная оценка показателей оксида азота у больных с сочетанным течением бронхиальной астмы и гипертонической болезни, включающая уровень метаболитов оксида азота в крови и измерение выдыхаемой фракции оксида азота.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Полученные результаты дополняют существующее представление о роли генетических факторов и оксида азота в развитии сочетания бронхиальной астмы и гипертонической болезни и особенностях их клинического течения. Определение полиморфизма NOS3 786C/T может быть использовано для выявления больных бронхиальной астмой, имеющих повышенный риск развития

гипертонической болезни, что в свою очередь позволяет оптимизировать существующие меры первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Анализ материалов, методов исследования и содержания работы

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста, состоит из введения, 7 глав, включающих описание материалов и методов, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 171 источник (73 отечественных и 98 зарубежных). Работа иллюстрирована 33 таблицами и 17 рисунками.

Во введении автором полно освещена актуальность, сформулированы цель и задачи исследования. В обзоре литературы автором отражены современные представления о бронхиальной астме, уделено большое внимание проблеме коморбидности бронхиальной астмы и гипертонической болезни. Освещены вопросы значения оксида азота в патогенезе бронхиальной астмы и гипертонической болезни. Достаточно полно представлены имеющиеся в литературе сведения о клиническом значении оксида азота и генов синтаз оксида азота у больных с бронхиальной астмой и гипертонической болезнью. Обоснована важность проведения настоящего исследования.

Материалы и методы подробно изложены в соответствующей главе. Достоверность исследования обеспечивается достаточной выборкой пациентов и грамотным применением современных методов статистической обработки материала.

В третьей главе автор приводит клинико-демографическую характеристику пациентов, включая особенности сочетанного течения бронхиальной астмы и гипертонической болезни. Автором установлено, что бронхиальная астма оказывает влияние на течение гипертонической болезни, препятствуя достижению целевых показателей артериального давления. Основываясь на литературных данных, автор высказывает предположение о возможном

существовании единых патогенетических механизмов в развитии бронхиальной астмы и гипертонической болезни.

Четвертая глава диссертации представляет результаты исследования метаболитов оксида азота в крови больных с бронхиальной астмой и гипертонической болезнью. Показано, что уровень метаболитов оксида азота по-разному изменяется в зависимости от заболевания: снижаясь при гипертонической болезни и повышаясь при бронхиальной астме. При этом автором не установлено достоверных связей уровней метаболитов оксида азота с течением бронхиальной астмы и гипертонической болезни, но выявлена тенденция к росту уровней оксида азота с увеличением тяжести бронхиальной астмы и к снижению уровней при увеличении степени артериальной гипертензии, что может иметь клиническое значение.

В пятой главе диссертации приведены результаты изучения выдыхаемой фракции оксида азота у больных с сочетанием бронхиальной астмы и гипертонической болезни. При этом указано на отсутствие значимого влияния сочетанной патологии на уровни выдыхаемой фракции оксида азота.

Шестая глава посвящена изучению распространённости полиморфизмов NOS1 84G/A и NOS3 786C/T у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью. Установлено, что у больных с коморбидной патологией по сравнению с больными с изолированной бронхиальной астмой выше частота встречаемости T-аллели полиморфизма NOS3 786C/T и ниже частота встречаемости C-аллели. Также установлена зависимость уровней метаболитов оксида азота в крови в зависимости от полиморфизма NOS3 786C/T: так наличие C-аллели сопровождается более низкими показателями по сравнению с T-аллелью.

Выводы сформулированы диссертантом соответственно поставленным целям и задачам. Практические рекомендации отражают результаты исследования.

Внедрение результатов в практику

Результаты работы внедрены в лечебно-диагностический процесс пульмонологического отделения ГБУ РО «Областная клиническая больница»,

терапевтического отделения госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД России по Рязанской области», терапевтического отделения ГБУ РО «Городская клиническая больница № 5», внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней и кафедры биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Оценка содержания диссертации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 6 – в журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук. Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к выполненной диссертационной работе нет. В тексте диссертации имеются стилистические неточности, которые не влияют на её общую положительную оценку.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Шаханова Антона Валерьевича на тему: «Клиническое значение полиморфизма генов NOS1 и NOS3 и оксида азота у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, является законченным научно-квалификационным трудом и содержит решение актуальной научной задачи внутренних болезней изучения полиморфизма генов NOS1 и NOS3 и оксида азота в крови и выдыхаемом воздухе у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью.

Диссертация Шаханова Антона Валерьевича соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней»,

