

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
(ФГБОУ ВО ОмГМУ МИНЗДРАВА  
РОССИИ)

«У Т В Е Р Ж Д А Ю»  
Ректор Федерального  
государственного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Омский государственный  
медицинский  
университет» Минздрава России,  
д.м.н., профессор Ливзан М.А.



«30» мая 2023 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России о научно-практической значимости диссертации Губановой Марины Валерьевны «Значение ангиогенных факторов роста, кардиогемодинамических нарушений, жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления в прогнозе артериальной гипертензии при подагре», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

#### Актуальность темы диссертационного исследования

Подагра относится к распространенным метаболическим заболеванием с известной неоднородной распространенностью, зависящей от региона, возраста и пола. Старение населения приводит к увеличению абсолютного количества пациентов и бремени заболевания. Последнее является закономерным негативным последствием болезни, обусловленным в том числе обнаруживаемыми в эпидемиологических исследованиях ассоциациями подагры с тремя основными категориями заболеваний/патологических состояний: патологией почек (хроническая



болезнь почек, нефролитиаз), сердечно-сосудистыми заболеваниями (инфаркт миокарда, мозговой инсульт, сердечная недостаточность), метаболическим синдромом (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия). Гиперурикемия может способствовать возникновению и развитию указанных заболеваний путем регуляции молекулярных сигналов, включенных в формирование воспалительной реакции, окислительного стресса, резистентности к инсулину и гипергликемии, стресса эндоплазматического ретикулума и эндотелиальной дисфункции. Несмотря на обширные исследования, молекулярные механизмы указанных процессов все еще неясны.

За последние годы многочисленные проспективные, когортные ретроспективные исследования продемонстрировали связь между гиперурикемией и артериальной гипертензией. Однако результаты экспериментальных работ, а также исследований, основанных на менделеевской рандомизации, остаются противоречивыми. Вопрос о том, является ли артериальная гипертензия при гиперурикемии, подагре коморбидной патологией или эпифеноменом остается открытым. Тем не менее, на основании имеющихся данных можно полагать, что независимо от причинно-следственной связи, уровень мочевой кислоты в сыворотке крови может быть полезен как прогностический фактор. Прогнозирование возникновения ассоциированных заболеваний, характера их течения и исходов при гиперурикемии и подагре является не менее важным направлением исследований в этой клинической области.

Следует отметить, что несмотря на наличие работ, посвященных изучению вклада гиперурикемии в развитие сердечно-сосудистых заболеваний, данных, представляющих результат системного изучения потенциально значимых патогенетических механизмов, в частности, изменений центральной гемодинамики, состояния сосудистой стенки, вегетативной реактивности, характеристик ангиогенеза с оценкой их прогностического значения в группе пациентов с подагрой и артериальной гипертензией недостаточно.



В виду вышесказанного, актуальность исследования представленной диссертационной работы не вызывает сомнений.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе Губановой М.В. впервые получены новые данные, определяющие новизну исследования.

Впервые впервые изучены показатели тканевого доплерографического исследования фиброзного кольца митрального клапана для оценки диастолической функции левого желудочка у больных подагрой во взаимосвязи с массой и индексом массы миокарда левого желудочка, толщиной его стенок, а также данными суточного мониторирования центрального и периферического давления. Впервые продемонстрировано, что у больных подагрой, независимо от уровня артериального давления, отмечается увеличение скорости распространения пульсовой волны, времени распространения отраженной волны, индекса аугментации, пульсового давления. Впервые представлены механизмы регуляции сердечного ритма у больных подагрой, независимо от наличия артериальной гипертензии. Доказано, что изученные показатели variability ритма сердца взаимосвязаны с параметрами кардиогемодинамики. Установлено смещение вегетативного баланса в сторону преобладания тонуса симпатического отдела нервной системы. Впервые показано у больных подагрой как с нормотонией, так и с артериальной гипертензией, увеличение содержания в плазме крови ангиогенных факторов роста (IGF-1, FGFb, PDGF-AA), установлены взаимосвязи с некоторыми кардиогемодинамическими параметрами, данными трансмитрального потока, значениями скорости распространения пульсовой волны, суточного мониторирования артериального давления, пульсового аортального давления. Сывороточное содержание мочевой кислоты, инсулина, инсулиноподобного фактора роста, содержание мочевой кислоты в моче определены как независимые факторы риска развития артериальной гипертензии при подагре.



## **Значимость для науки и практической деятельности, полученных соискателем результатов**

Значимость полученных диссертантом результатов, сформулированных на их основе выводов, положений и практических рекомендаций не вызывает сомнения. В результате проведенного исследования автором углублены представления об изменении кардиогемодинамики у больных подагрой с артериальной гипертензией и с нормотензией. Подтверждена взаимосвязь сывороточного уровня мочевого кислоты с параметрами жесткости сосудистой стенки, морфометрическими характеристиками левого желудочка сердца, определена взаимосвязь уровней IGF-1 и PDGF-AA и диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с подагрой и артериальной гипертензией. В многофакторной регрессионной модели определены лабораторные прогностические критерии развития артериальной гипертензии у больных подагрой на основе определения сывороточного содержания мочевого кислоты, инсулина, IGF-1, PDGF-AA, мочевого кислоты в моче. Разработанная прогностическая модель развития артериальной гипертензии у больных подагрой может быть использована при планировании лечебно-профилактических вмешательств в указанной группе пациентов.

Полученные результаты исследования внедрены в работу терапевтического, кардиологического отделений ЧУЗ «Клиническая больница» РЖД-Медицины города Читы». Материалы исследований используются в учебном процессе на кафедре внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, кафедре пропедевтики Внутренних болезней, кафедре функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия». Основные научные положения и выводы диссертации могут стать основой дальнейших прикладных исследований всего многообразия сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с гиперурикемией и подагрой.



## **Личный вклад**

Личный вклад автора заключается в разработке дизайна, формировании цели и задач исследования, наборе клинического материала, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по исследуемой проблеме, написании всех глав диссертации, формулировке основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций. Автором самостоятельно проведены и интерпретированы следующие методы исследования: эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления с дополнительным программным обеспечением Vasotens с возможностью оценки ЦАД и СРПВ, исследование ВРС, проведен анализ лабораторных исследований. Проведен статистический анализ полученных данных и разработана: «Программа для прогнозирования артериальной гипертензии у больных подагрой». По результатам исследования выполнены основные публикации по теме диссертационной работы, оформлена рукопись. Автор самостоятельно готовила материал для научных публикаций, устных докладов.

## **Структура и содержание работы**

Диссертационная работа Губановой М.В. написана в традиционной форме и построена по общепринятому принципу. Исследование изложено на 189 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания пациентов и методов исследования, одной главы собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и библиографического списка.

Диссертация проиллюстрирована 29 таблицами, 19 рисунками. Список литературы содержит 250 источников, из них 158 отечественных и 102 зарубежных.

В главе «Введение» диссертантом четко изложена приоритетность и актуальность изучаемой проблемы, в рамках которой определены цель и задачи исследования. В первой главе автором подробно описано состояние проблемы на современном этапе, отражена актуальность настоящего



исследования. В целом обзор литературы свидетельствует о способности диссертанта к обобщению и систематизации данных других авторов и в полной мере вводит читателя в суть исследуемых проблем. В главе «Материалы и методы» описан дизайн исследования, формирование выборки пациентов и методы обследования. Для достижения указанной цели было проведено одномоментное обследование 82 пациентов с подагрой, а также 30 «практически здоровых» респондентов. Автором приведена подробная клиническая характеристика больных, включенных в исследование. Описаны статистические методы, которые были использованы для оценки результатов исследования. В третьей главе изложены результаты собственных наблюдений. Глава «Результаты собственных исследований» включает изучение структурно-функциональных изменений миокарда левого желудочка, особенностей суточного профиля артериального давления, жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления, вегетативной реактивности сердечного ритма у больных подагрой. Подробно исследовано клиническое значение некоторых метаболических показателей и сосудистых факторов роста. Проводится анализ ассоциации изученных параметров в когорте больных подагрой. Приведен подробный клинический пример применения программы ЭВМ, обеспечивающей возможность прогнозирования артериальной гипертензии у пациентов подагрой. В разделе обсуждения результатов автором проведен подробный анализ всех полученных в исследовании данных. Диссертация написана стилистически грамотно, правильно структурирована. Автореферат полностью отражает суть и содержание диссертации, а также основные научные выводы.

Представленные научные положения соответствуют отрасли «Медицинские науки», специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

По теме диссертации опубликованы 18 печатных работ, из них 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из них 2 публикации в журналах, входящих в международные базы цитирования SCOPUS, 1 статья в иностранном журнале (Q1), получено



свидетельство государственной регистрации программы для ЭВМ; 11 тезисов в сборниках международных, российских научных конференций, конгрессов и съездов.

### **Обоснованность и достоверность основных положений, выводов и практических рекомендаций**

Диссертационное исследование Губановой М.В. выполнено с высокой степенью достоверности полученных результатов, подтвержденной достаточным количеством наблюдений и использованием современных методов исследований. Цель исследования сформулирована корректно и логично вытекает из результатов анализа современного состояния проблемы, что всесторонне отражено в представленном обзоре литературы. Задачи направлены на решение поставленной цели. В работе применены современные, адекватные характеристикам изучаемых параметров методы анализа данных. Основные положения диссертации логичны и определяют перспективы их применения в научных исследованиях и практическом здравоохранении. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы и позволяют рассчитывать на их широкое применение.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Научная ценность и практическая значимость результатов работы Губановой М.В. предполагает их внедрение как в практическое здравоохранение в учреждениях, оказывающих медицинскую помощь по профилю «терапия», «ревматология», так и использование в образовательном процессе при подготовке студентов медицинских ВУЗов. Результаты исследования внедрены в учебную деятельность ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, а также в лечебно-диагностическую практику отделения терапии ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Чита.



## Замечания к работе

Принципиальных замечаний, существенно влияющих на достоверность полученных выводов, по выполненному Губановой М.В. диссертационному исследованию нет. Прежде всего, в работе обращает внимание и, безусловно, импонирует подробная описательная часть и глубокий анализ данных, полученных в ходе проведенных автором лично инструментальных методов обследования пациентов (эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления с оценкой центрального аортального давления и скорости распространения пульсовой волны, исследование variability ритма сердца) в сопоставлении с клинико-лабораторными параметрами пациентов с подагрой. Тем не менее, в качестве замечаний следует отметить ряд неточностей и погрешностей изложения материала. В частности, при анализе клинико-лабораторных характеристик больных подагрой в клиническую группу вопреки критериям исключения вошли пациенты, получавшие петлевой диуретик торасемид. При этом малоинформативность таблицы 3, озаглавленной «Анализ антигипертензивной терапии пациентов с подагрой» и, возможно, имеющиеся в ней опечатки, не позволяют определить каково абсолютное количество таких пациентов. Можно предполагать, что малое число подобных наблюдений (не более 4%) существенным образом не повлияло на последующий анализ. В описании клинического статуса пациентов было бы интересно увидеть более подробно изложенные результаты клинико-лабораторного обследования пациентов, в частности, абсолютные значения массы тела и индекса массы тела, тип ожирения, уровень глюкозы плазмы крови пациентов сравниваемых групп и, таким образом, вместе с другими известными маркерами иметь возможность оценить наличие и особенности коморбидных метаболических расстройств. В обзоре литературы, в главе обсуждения результатов исследования достаточно большое внимание уделяется феномену инсулинорезистентности, однако в описании клинико-лабораторных характеристик пациентов значения такого доступного для расчета показателя как индекс



инсулинорезистентности, к сожалению, не приводятся. При описании прогнозирования риска развития артериальной гипертензии, к сожалению, автор не приводит обоснования выбора конкретных факторных признаков, отобранных для построения модели, что было бы прекрасной дополнительной возможностью повысить убедительность полученного результата и подвести итог анализа выявленных многочисленных корреляционных взаимосвязей между кардиогемодинамическими параметрами, показателями ригидности артерий, вегетативной реактивности сердечного ритма, факторами ангиогенеза, метаболическими параметрами.

Диссертация в целом написана грамотным литературным языком, единичные опечатки, медицинские «жаргонизмы» (например, «биохимия крови») не влияют на общее благоприятное впечатление от работы. Вышеуказанные замечания не умаляют научно-практической значимости работы, скорее определяют перспективы дальнейших исследований в этом направлении.

В порядке научной дискуссии есть вопросы, задающиеся с целью подчеркнуть высокий научный потенциал соискателя:

1. Влияет ли длительность течения подагры и/или уровень контроля гиперурикемии на риск развития артериальной гипертензии?
2. Каковы предполагаемые механизмы повышения у пациентов с подагрой уровня фактора роста фибробластов (FGFb), тромбоцитарного фактора роста (PDGF-AA)? Следует ли их повышенный уровень рассматривать как фактор риска развития артериальной гипертензии при подагре?
3. Чем объясняется выбор исключительно лабораторных признаков в качестве факторных признаков при построении прогностической модели развития артериальной гипертензии у пациентов мужчин с подагрой?
4. Возможно ли использовать разработанную прогностическую модель для планирования и/или оценки эффективности специфических вмешательств, предупреждающих развитие артериальной гипертензии



у пациентов с подагрой?

### **Заключение**

Диссертационная работа Губановой Марины Валерьевны на тему: «Значение ангиогенных факторов роста, кардиогемодинамических нарушений, жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления в прогнозе артериальной гипертензии при подагре», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, доцента Кушнаренко Н.Н., соответствует пунктам 1,2,3 паспорта специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, так как является законченным научно-квалификационным исследованием, результаты которого обеспечивают решение важной задачи по изучению показателей пуринового обмена, ангиогенных факторов роста, параметров жесткости сосудистой стенки, вегетативной реактивности сердечного ритма, кардиогемодинамических изменений, разработке прогностических критериев развития артериальной гипертензии у больных подагрой. Результаты диссертационного исследования имеют существенное значение для развития медицинской науки и практики.

Таким образом, диссертация Губановой Марины Валерьевны по актуальности, научной новизне, практической значимости полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 18.03.2023), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Диссертационная работа Губановой Марины Валерьевны «Значение ангиогенных факторов роста, кардиогемодинамических нарушений, жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления в



прогнозе артериальной гипертензии при подагре» и отзыв на нее обсуждены и одобрены на заседании кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России протокол № 23-1 от «26» мая 2023 г.

Заведующая кафедрой внутренних  
болезней и семейной медицины  
ДПО ФГБОУ ВО «Омский  
государственный медицинский  
университет» Минздрава России,  
д.м.н., доцент

Друк Инна Викторовна



Подпись

*Друк И.В.*

заверяю

*16.05.2023*

Начальник управления кадров

*В.И. Луговой*

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования  
«Омский государственный медицинский университет» Министерства  
Здравоохранения Российской Федерации

Адрес: г. Омск, 644099, ул. Ленина, 12, контактный телефон: +7 (3812) 95700,  
электронная почта: [rector@omsk-osma.ru](mailto:rector@omsk-osma.ru)