

ОТЗЫВ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации Балановой Юлии Андреевны на диссертационную работу Лопухова Сергея Владимировича «Кардиоваскулярные факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания и генные полиморфизмы у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность исследованной проблемы

Данная диссертационная работа ставит своей целью оценить профиль кардиоваскулярных факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациенток с преждевременной овариальной недостаточностью (ПОН) различного генеза и ее ассоциации с генными полиморфизмами.

В мире недооценка значимости проблемы ССЗ у женщин активно обсуждается в последние годы. Такая недооценка обусловлена более поздним (на ~10 лет) развитием ССЗ у женщин в сравнении с мужчинами. Риск развития ССЗ у женщин часто недооценивается из-за существующий данных о том, что в репродуктивном возрасте женщины защищены гормонами от развития заболевания. С этой точки зрения интересна категория женщин, находящихся в репродуктивном возрасте, однако не имеющих гормональной защиты.

Несмотря на все успехи современной медицины, ПОН все еще играет важную роль в развитии и течении ССЗ. Распространённость ПОН составляет около 1-2% среди лиц женского пола. Частота возникновения первичной ПОН составляет 1% среди женщин в возрасте до 40 лет и 0,1 % среди женщин в

возрасте до 30 лет. Частота возникновения вторичной ПОН зависит от распространенности других заболеваний, следствием которых она является, в первую очередь, злокачественных новообразований.

Кроме того, ПОН может также выступать в качестве независимого фактора риска ишемической болезни сердца и общего сердечно-сосудистого риска. Длительное снижение концентрации эстрогена у таких женщин может привести к потере его кардиопротективных свойств, что в свою очередь способно привести к увеличению риска ССЗ.

Совокупное влияние этих компонентов на риск ССЗ до сих пор остается неясным, а данные о более молодых возрастных группах все еще малочисленны.

Таким образом, необходима дополнительная оценка ПОН и её связей с ССЗ и влияния на отдалённые сердечно-сосудистые риски.

Достоверность и научная новизна

Достоверность результатов проведенного исследования основывается на существенном количестве проанализированных печатных работ, достаточной статистической мощности исследования и корректности выбранных методов исследования, в т.ч. статистических.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 13.0. (StatSoft Inc., США). Для оценки соответствия количественных параметров законунормального 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 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 распределением отличным от нормального. 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 $p < 0,05$.

Исследование выполнено с достаточной статистической мощностью: за период 2019-2022гг. в исследование суммарно было включено 399 женщин, разделенных на три группы: пациенты с первичной ПОН – 133 человека, пациенты со вторичной ПОН – 133 человека, контрольная группа, состоящая из здоровых женщин, сопоставимых по возрасту и индексу массы тела – 133 человека. Таким образом, статистическая мощность исследования явилась достаточной, а критерии включения / исключения – обоснованными для получения достоверных результатов и решения поставленных задач.

Также достоверность и обоснованность результатов исследования базируется на глубоком анализе достаточного количества современных и исторически значимых литературных источников по теме диссертации ($n=165$) и тщательной статистической обработке полученных данных с применением современных и обоснованных методов статистики.

Выводы полностью основаны на проведенном анализе и четко соответствуют поставленным задачам исследования.

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

Основные положения диссертационного исследования Лопухова С.В. изложены в 5 печатных работ, в т.ч. 3 статьи в журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России в перечень рецензируемых научных изданий.

Значимость исследования на практике

Практическая значимость работы Лопухова С.В. заключается в том, что внедрение результатов данного диссертационного исследования в практику способно помочь не только в выявлении ПОМ, но и в первичной профилактике многих её серьёзных осложнений, что поможет избежать падения качества жизни и уровня здоровья больных женщин, а также предотвратить развитие смертельных исходов.

Результаты исследования внедрены 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, а также 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».

Оценка содержания диссертации, ее завершенности, замечания по оформлению

Диссертация 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 содержит 165 источников, из них – 30 отечественных и 130 зарубежных. Работа иллюстрирована 6 рисунками и 14 таблицами, двумя клиническими примерами.

Во «Введении» автором подробно раскрыта актуальность исследования, степень разработанности его темы, четко сформулированы цель и задачи исследования, описаны научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, степень достоверности результатов, положения, выносимые на защиту, а также внедрение результатов в практику и апробация работы.

В Главе 1 «Обзор литературы» рассказывается о: Бремении преждевременной овариальной недостаточности у женщин по данным

современных исследований; Роли климактерического синдрома у пациенток с преждевременной овариальной недостаточностью; Взаимоотношениях между сердечно-сосудистой патологией и преждевременной овариальной недостаточностью; Структуре смертности у пациентов с преждевременной овариальной недостаточностью; Оценке генных полиморфизмов у пациентов с преждевременной овариальной недостаточностью.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» содержит информацию о клинической базе, периоде, общей характеристике исследования, соблюдении этических норм, принципах формирования (критериях включения / исключения) изучаемой когорты пациентов, ее основных характеристиках, критериях отбора пациентов из общей когорты в подгруппы для решения отдельных задач исследования.

Описываются используемые методы:

- *клинический* (сбор жалоб, анамнеза; физикальное обследование; анализ результатов лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов);

- *математический анализ* (математическая обработка данных и визуализация результатов в программе Excel 2010 (Microsoft Corporation, США));

- *статистический анализ* (в программе Statistica 13.0 (Stat Soft Inc., США)).

Глава 3 содержит результаты собственного исследования диссертанта и включает в себя такие подразделы как: Сбор и оценка клинических данных у пациентов с преждевременной овариальной недостаточностью и контрольной группы; Оценка сердечно-сосудистых исходов у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью; Оценка конечных точек; Исследование генных полиморфизмов у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью. В этой главе излагаются основные результаты исследования.

Раздел «Заключение» представляет собой реферативное изложение основополагающих моментов диссертации.

«Выводы» диссертации отвечают задачам, сформулированным в исследовании, вытекают из материалов диссертации и подтверждены фактическими данными, изложены чётко и полно.

Практические рекомендации четко сформулированы, базируются на полученных данных и представляют ценность для практического здравоохранения учебного процесса.

Автореферат изложен в научном, сжатом, доступном для понимания стиле, достаточно полно отражает содержание выполненного исследования и его итоги.

Имеется ряд орфографических, стилистических, пунктуационных ошибок. Принципиальных замечаний к работе нет. Однако в порядке дискуссии хотелось бы уточнить:

1. Почему в вашей работе исследовались именно эти генные полиморфизмы и чему они посвящены?
2. Как вы считаете, почему у пациентов с преждевременной овариальной недостаточностью, не был увеличен риск фатальных сердечно-сосудистых событий?

Заключение

Диссертационная работа Лопухова Сергея Владимировича «Кардиоваскулярные факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания и генные полиморфизмы у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью» является законченной научно-квалификационной работой и представляется современным, актуальным решающим важную практическую задачу – оценку сердечно-сосудистых факторов риска, кардиоваскулярных заболеваний и генных полиморфизмов у женщин с первичной и вторичной преждевременной овариальной недостаточностью, соответствует всем требованиям пункта 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.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник

отдела эпидемиологии

хронических неинфекционных заболеваний

ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр терапии

и профилактической медицины»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации,

доктор медицинских наук

Баланова Юлия Андреевна

Адрес: 101990 г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр.3

Электронный адрес: gnicpm@gnicpm.ru

Телефон: +7 (495) 212-07-13

Подпись д.м.н. Балановой Юлии Андреевны заверяю:

ученый секретарь,

кандидат медицинских наук



Е.А. Поддубская

«31» 08 2023 г.