

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ГБОУ ВПО

«Курский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

д.м.н., профессор

Виктор Анатольевич Лазаренко



2016 г.

ОТЗЫВ

Ведущей организации Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Котовой Юлии Александровны на тему: «Клинико-диагностическое значение дефицита цинка у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни.

Актуальность темы

Повышение эффективности лечения больных с артериальной гипертензией, профилактика ее фатальных осложнений, улучшение качества жизни

является важной проблемой современной терапии. Учитывая широкую распространенность этой патологии (42% взрослого населения страны), недостаточную эффективность гипотензивной терапии (целевой уровень артериального давления достигается в менее 40% случаев) поиск новых подходов в лечение артериальной гипертензии активно продолжается (Шальнова С.А. и соавт., 2015). При этом наличие при артериальной гипертензии коморбидных состояний, приводит как к снижению эффективности гипотензивных средств, в особенности вторичной профилактики, так и к определенным ограничениям при их использовании, что требует назначения большего числа препаратов. В частности, артериальная гипертензия сочетается с дислипидемией более чем в 45% случаев (Житникова Л.М., 2011; Павлова О.С., 2012).

В основе действия большинство используемых в настоящее время гипотензивных средств лежит влияние на нейро-гуморальные механизмы регуляции сосудистого тонуса либо кальций-зависимые каналы гладкой мускулатуры сосудистой стенки (Сторажаков Г.И., 2012). В Совершенствованию этого направления фармакотерапии артериальной гипертензии и ее профилактики в последние 15-20 лет было посвящено подавляющее большинство как научных клинических исследований, так и изыскания ведущих представителей фармакологической индустрии, создавших огромный арсенал гипотензивных средств и новых гиполипидемических препаратов.

Ни в какой мере не уменьшая значения гипотензивных средств и липидснижающих препаратов в лечении и профилактике артериальной гипертензии, следует отметить, что в патогенезе артериальной гипертензии важное значение имеют факторы, определяющие функционирование сосудистого эндотелия. Одним из таких факторов является нарушение баланса микроэлементов, в частности цинка (Скальный А.В., 2011). Цинк, входящий в состав ряда ферментативных систем эндотелия сосудов, принимает участие в регуляции чувствительности эндотелия к ангиотензину II (Shumin L, 2014) степени экспрессии эндотелина, активации факторов ангиогенеза (Chen Q., 2013; Студеникин В.М. 2011), входит в структуру и регулирует активность отдель-

ных элементов рецепторного аппарата сосудистого эндотелия (Афанасьев Д.Е., 2014). Связанное с дефицитом цинка снижение активности ключевого антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы и обусловленная этим активация перекисных процессов усугубляют дисфункцию сосудистого эндотелия (Lankin V.Z., 2003). В связи с этим, восполнение дефицита цинка представляется одним из дополнительных путей коррекции патогенетических механизмов развития артериальной гипертонии.

С другой стороны, нарушения баланса цинка в организме и связанные с этим нарушения активности антиоксидантных систем организма могут оказывать негативное влияние на функционирование липидтранспортной системы крови, увеличивая окислительную модификацию липопротеидов низкой плотности, в результате которой, последние приобретают большую атерогенность, интенсифицируя транспорт холестерина в сосудистую стенку, а перекисно модифицированный холестерин, поступающий в интиму сосудистой стенки, активирует там свободнорадикальные процессы, стимулирующие атерогенез (Ланкин В.З. 2012, 2015). Активация на этом фоне перекисного окисления белковых и липидных структур рецепторного аппарата клеток сосудистого эндотелия и гепатоцитов нарушают как обратный захват липопротеидами высокой плотности холестерина из интимы артерий, так и рецепцию этих липопротеидов гепатоцитами, что нарушает метаболизм холестерина в организме и активирует атерогенные процессы (Reiterer G. et al., 2005). Поэтому коррекция дефицита цинка у пациентов с артериальной гипертонией и атерогенными факторами риска представляется крайне важной. Однако работы в этой области малочисленны и носят предварительный характер. Учитывая эндемичность дефицита цинка, специфика цинк-дефицитных состояний в различных регионах России у больных сердечно-сосудистого профиля и их влияние на течение этих заболеваний в Центрально-Черноземном регионе России не исследовалась. В этой связи диссертация Ю.А.Котовой, посвященная оценке влияния дефицита цинка в организме и его коррекции с использованием препарата цинктерал на течение артериаль-

ной гипертонии и дислипидемии, представляется весьма актуальной и важной.

Связь работы с планом отраслей науки и народного хозяйства

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России). Тема диссертации и научный руководитель были утверждены на заседании Ученого Совета лечебного факультета ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (протокол № 5 от 21.12.2015 г.). Тема диссертации соответствует паспорту специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

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

Научная новизна диссертации не вызывает сомнения, так как в работе впервые проведен детальный анализ содержания общего и лабильного цинка у больных артериальной гипертонией и дислипидемией, проживающих в областном центре Центрально-Черноземного региона РФ. Установлено, что у лиц с указанной патологией наблюдается значительное снижение содержания цинка в крови. Выявлена взаимосвязь степени снижения уровня цинка в крови с характером нарушений в системе антиоксидантной защиты организма, уровнем активности ключевого антиоксидантного фермента крови – супероксиддисмазы, интенсивности свободнорадикальных процессов. Доказано, что даже частичное восстановление уровня цинка в крови на фоне применения цинксодержащего препарата, позитивно отражается на липидном профиле крови (отмечено снижение концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности), активности свободнорадикальных процессов и

степени антиоксидантной защиты (повышение активности супероксиддисмутазы, снижение уровня перекисномодифицированных белков). Впервые установлены различия в эффективности цинксодержащего препарата цинктерал в отношении активности супероксиддисмутазы у больных с изолированной артериальной гипертонией и больных артериальной гипертонией в сочетании с дислипидемией. Впервые показано, что использование цинксодержащего препарата в комплексной терапии артериальной гипертонии усиливает эффективность гипотензивных средств.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения и выводы диссертации базируются на достаточном по объёму числе наблюдений (автором обследовано 120 пациентов и 30 здоровых лиц). Группы сравнения сопоставимы и достаточны для проведения статистического анализа. Исследование выполнено на современном научно-методическом уровне в соответствии с поставленной целью и задачами, с использованием информативных методов оценки состояния липидного профиля крови, системы антиоксидантной защиты, качества жизни. К достоинствам работы следует отнести детальную статистическую обработку результатов с формированием математических моделей степени участия каждого из исследуемых параметров в изменении качества жизни и клинического статуса пациента.

Выводы основаны на результатах проведённых исследований и логично вытекают из материалов диссертации. Это позволяет признать достоверность полученных результатов, сформулированных выводов и положений, выносимых на защиту. Полученные автором результаты легли в основу практических рекомендаций, которые также следует признать обоснованными.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Значимость результатов представленной научно-исследовательской работы может быть оценена весьма высоко, так как она не только расширяет имеющиеся представления о наличии и степени выраженности дефицита цинка у больных артериальной гипертонией и дислипидемией, но и демонстрирует роль цинк-дефицитного состояния в патогенезе артериальной гипертонии и дислипидемии. Впервые установлены особенности снижения концентрации цинка в крови у больных изолированной артериальной гипертонией и при сочетании гипертонии с дислипидемией. В работе определены взаимосвязи параметров свободнорадикального окисления и активности ключевого фермента антиоксидантной системы организма с уровнем цинка в крови. Доказана роль коррекции цинк-дефицитного состояния в эффективности гипотензивной терапии. В работе обоснована необходимость коррекции уровня цинка в крови как у больных с артериальной гипертонией, так и при ее сочетании с дислипидемией. Показана позитивная роль цинксодержащего препарата цинктерал в составе комплексной терапии в снижении уровня холестерина липопротеидов низкой плотности как ведущего фактора риска фатальных осложнений артериальной гипертонии, установлена способность препарата тормозить в сосудистом русле свободнорадикальные процессы, также обладающие проатерогенной активностью.

Полученные автором результаты позволили сформулировать практические рекомендации, которые обоснованы, информативны, конкретны, имеют важное значение для практического здравоохранения и включают четкий алгоритм действий для адекватной оценки степени дефицита цинка, содержат описание методов его коррекции с указанием ранних маркеров эффективности проводимой терапии. Реализация указанных рекомендаций в клинической терапевтической практике позволит повысить эффективность лечения и вторичной профилактики артериальной гипертонии и дислипидемии.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в планировании и реализации исследования. Им проанализированы зарубежные и отечественные источники литературы по теме диссертации, получены и оценены результаты исследования. Автором самостоятельно проведены: набор больных, разделение их на рандомизированные группы, разработка дизайна исследования, осуществление клинических наблюдений, статистическая обработка полученных результатов, подготовка и публикация статей по теме диссертации.

Конкретные рекомендации по использованию результатов исследования и выводов диссертационной работы

Результаты исследования позволяют рекомендовать включение определения показателей содержания цинка и активности супероксиддисмутазы крови в состав комплексной лабораторно-диагностической программы обследования больных артериальной гипертонией и дислипидемией, что даст возможность выявлять и корректировать цинк-дефицитные состояния путем использования цинк-содержащих препаратов. Учитывая доказанную автором возможность использования изменения величины активности супероксиддисмутазы как наиболее раннего маркера эффективности применения цинк-содержащих препаратов, внедрение указанного метода, а также предложенных автором практических рекомендаций по использованию цинк-содержащих препаратов у больных артериальной гипертонией и дислипидемией позволит повысить эффективность лечения и вторичной профилактики указанных заболеваний.

Полученные результаты диссертационного исследования могут использоваться в практической деятельности специалистов терапевтического, кардиологического профилей в условиях как амбулаторно-поликлинического так и стационарного этапа оказания медицинской помощи (поликлиниках, терапевтических отделениях стационаров городских и районных больниц), а

также при подготовке лекционного курса по поликлинической терапии и общей врачебной практике, в программах обучения студентов и постдипломном образовании в высших медицинских учебных заведениях Российской Федерации.

Печатные работы

Результаты диссертационного исследования нашли отражение в 14 печатных работах, из которых 6 в изданиях, определенных ВАК при Министерстве образования и науки РФ. Материалы, представленные в научных публикациях, полностью отражают основные результаты диссертации.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 128 страницах, имеет традиционную структуру, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, результатов исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 261 источник, из них 150 отечественных и 111 зарубежных, анализ которых позволил четко обосновать актуальность и необходимость диссертационного исследования. Работа написана хорошим языком, иллюстрирована 30 таблицами и 26 рисунками. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации Ю.А. Котовой.

Замечания

Принципиальных замечаний по работе нет имеется. В диссертации имеются отдельные стилистические погрешности, неудачные стилистические обороты и опечатки. К некоторым недостаткам содержания диссертации можно отнести перегруженность главы «Материалы и методы» чрезмерно подробным описанием ряда известных лабораторных методов оценки параметров свободнорадикального окисления, которые могли быть заменены ссылками на литературные источники.

В диссертации имеют место мелкие погрешности в трактовке степени корреляционных связей отдельных параметров.

Учитывая, что исходный уровень цинка в организме больных может ассоциироваться не только с наличием артериальной гипертонии и дислипидемии, но и зависеть от его содержания в пищевом рационе, представляется целесообразным проведение сравнительного анализа полученных автором результатов в Воронеже с данными из других регионов, эндемичных по дефициту цинка, что позволило бы выявить роль алиментарного фактора и региона проживания пациентов в формировании цинк-дефицитных состояний при исследуемой патологии.

Однако указанные замечания носят не принципиальный характер, не влияют на достоверность результатов и научно-практическую значимость работы, не снижают ее достоинства. В целом диссертация заслуживает положительной оценки.

Заключение

Диссертационная работа Котовой Юлии Александровны на тему: «Клинико-диагностическое значение дефицита цинка у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, соответствует специальности 14.01.04 – внутренние болезни, содержит решение актуальной задачи современной терапии - оценка роли дефицита цинка в развитии и прогрессировании артериальной гипертонии и дислипидемии, разработка методов коррекции цинк-дефицитных состояний у этой категории больных.

По актуальности, методическому уровню, научной новизне полученных результатов, их практической значимости диссертация Котовой Ю.А. соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает при-

суждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Отзыв обсужден на заседании кафедры внутренних болезней № 2 Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 13 от « 10 » мая 2016 года).

Зав. кафедрой внутренних болезней № 2

ГБОУ ВПО «Курский государственный
медицинский университет»

Минздрава России

доктор медицинских наук,

профессор

Михин Вадим Петрович

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Тел.: (4712) 58-81-32, e-mail: kurskmed@mail.ru

Подпись д.м.н., профессора Михина В.П.

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь Ученого совета

ГБОУ ВПО «Курский государственный

медицинский университет» Минздрава России

доктор биологических наук,

доцент



Медведева Ольга Анатольевна